

DE INVLOED VAN ANAESTHETICA  
OP HET ELECTRORETINOGRAM EN DE  
CORTICALE RESPONSIES VAN HET KONIJN



# DE INVLOED VAN ANAESTHETICA OP HET ELECTRORETINOGRAM EN DE CORTICALE RESPONSIES VAN HET KONIJN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE AAN DE MEDISCHE FACULTEIT TE ROTTERDAM,  
OP GEZAG VAN DE DECAAN PROF. D.C. DEN HAAN,  
HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,  
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE  
TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 3 JUNI 1970  
TE 16.00 UUR PRECIES

DOOR

BERNARDUS GERRIT GERRITSEN

GEBOREN TE AMSTERDAM IN 1927

1970

DRUKKERIJ BRONDER-OFFSET N.V.  
ROTTERDAM

PROMOTOR: PROF.DR. M.W. VAN HOF

CO-PROMOTOR: PROF.DR. D.H.G. KEUSKAMP

CO-REFERENT: PROF.DR. H.E. HENKES

*Aan IENS  
en onze dochters*

## I N H O U D

|  | pag. |
|--|------|
| INLEIDING  | 9    |
| HOOFDSTUK I  |      |
| METHODIEK  | 13   |
| Beademing  | 14   |
| Capnografie  | 16   |
| Toedieningswijze vluchtige anaesthetica  | 27   |
| Fluothane  | 27   |
| Trichlooraethyleen   | 30   |
| Diaethylaether   | 31   |
| Beschrijving apparatuur voor het opwekken en registreren van E.R.G., V.E.R. en het afleiden van het E.E.G. | 32   |
| HOOFDSTUK II   |      |
| INVLOED VAN ANAESTHETICA OP HET ELECTRO-RETINOGRAM   | 34   |
| Fluothane en spontane ademhaling   | 34   |
| Fluothane en kunstmatige ventilatie  | 44   |
| Fluothane, kunstmatige ventilatie en frequentie gemoduleerd licht  | 49   |
| Trichlooraethyleen en kunstmatige ventilatie   | 50   |
| Diaethylaether met normo- en hypoventilatie  | 52   |

|  |      |
|--|------|
|  | pag. |
| HOOFDSTUK III  |      |
| INVLOED VAN ANAESTHETICA OP DE CORTI-<br>CALE RESPONSIES | 58   |
| Fluothane en kunstmatige ventilatie                      | 60   |
| Trichlooraethyleen en kunstmatige ventilatie             | 68   |
| BESPREKING VAN DE RESULTATEN                             | 70   |
| SAMENVATTING   | 74   |
| SUMMARY  | 76   |
| LITERATUUR   | 78   |





## INLEIDING

De invloeden van farmaca op het electroretinogram (in het vervolg aangeduid als E.R.G.) worden reeds tientallen jaren in de literatuur vermeld.

De indeling gemaakt door Granit (1932), in de componenten P1, P2 en P3 was slechts mogelijk door de werking van verschillende stoffen op het E.R.G. te vergelijken. Granit gebruikte o.a. het narcosemiddel aether. Hij zag bij het dieper worden van de narcose bij katten, achtereenvolgens de componenten P1, P2 en P3 verdwijnen.

Ook de werking van andere anaesthetica zijn onderzocht. Danis (1959) ging de invloed na van Pentobarbital (Nembutal) en Thiopental (Pentothal) op het E.R.G. Deze auteur beschrijft variaties van de amplitude van de a-, b-, en c-golven, afhankelijk van het gegeven farmacon en dosering. In zijn publicaties analyseert deze onderzoeker de tot op dat moment verrichte experimenten van andere onderzoekers en concludeert: de resultaten verschillen en zijn afhankelijk van het gebruikte farmacon, van het gebruikte proefdier en afhankelijk van de onderzoeker. Danis gaf een overzicht tot 1959.

In meer recente publicaties komen weer verschillende uitkomsten naar voren.

Vergelijken wij als voorbeeld de publicaties van Masuda (1963) en Yonemura, Kawasaki en Tsuchida (1966) dan blijkt, dat zelfs bij gebruik van dezelfde soort proefdieren, konijnen, en bij gebruik van hetzelfde narcoticum — Pentobarbital in overeenkomstige doseringen — de resultaten verschillen.

Masuda registreert een verkleining van de b-golf en een onveranderde a-golf, terwijl Yonemura en medewerkers een vergroting van beide golven waarnemen.

Een verklaring voor deze tegenstrijdige gegevens zou de weinige aandacht kunnen zijn die door de verschillende onderzoekers is gegeven aan de secundaire werkingen, de bijwerkingen, van het gegeven farmacon. Waarschijnlijk verkrijgt men zijn resultaten niet, of niet alleen, door een directe werking van het farmacon op de retina, doch spelen ventilatoire en circulatoire veranderingen een grote rol. Vooral bij gebruik van anaesthetica kan men een deprimerende werking op circulatie en ventilatie verwachten.

Dat veranderingen van de ventilatie invloed op het E.R.G. kunnen hebben wordt beschreven in de publicatie van Alpern, Faris, Eskildsen en Garnett (1955). Deze namen een vergroting van de amplitude van de b-golf waar, indien de onderzochte proefpersonen hyperventileerden.

Zij veronderstellen dat een hyperventilatie, dus een verlaging van het koolzuurgehalte van het bloed, de amplitude van de P3 component van Granit verkleint.

Sverak (1959) zag echter een significante vergroting van de b-golf indien hij zijn proefpersonen een te hoog CO<sub>2</sub> gehalte in de inademiingslucht aanbood (8% CO<sub>2</sub> en 92% O<sub>2</sub>).

Zowel een hypo- als een hypercapnie zou een vergroting van de b-golf veroorzaken.

Bij hypoxie ziet men een verkleining van de amplitude van de b-golf (Schubert en Bornschein 1951).

Hyperventilatie, hypoxie en hypercapnie zijn drie factoren die het E.R.G. kunnen veranderen. Bij de vroeger beschreven experimenten betreffende de invloed van anaesthetica is met deze drie factoren niet of nauwelijks rekening gehouden.

Een andere factor, die van invloed kan zijn, is de werking van het onderzochte farmacon op het vaatgebied van de retina. Vasodilatatie geeft een verhoging van de amplitude van de b-golf; Henkes (1951), Jacobson en Lincoln (1954).

Het E.R.G. heeft een belangrijke plaats in het diagnostisch arsenaal van de oogheelkundige kliniek (Schweitzer, 1968).

Echter, dit onderzoek kan bij zuigelingen en kleine kinderen niet zonder narcose uitgevoerd worden.

Om die reden is het dan ook van groot praktisch belang uit het dierexperiment te leren kennen welke veranderingen in het E.R.G., tengevolge van de toedieningen van bepaalde anaesthetica, kunnen

optreden. Aan de hand hiervan zal men óf dienen te zoeken naar anaesthetica die deze veranderingen niet geven, dan wel een wijze van toediening en/of dosering te ontwikkelen, waarbij een verandering niet of in voorspelbare grootte voorkomt.

Naast het E.R.G. kent men tegenwoordig in het klinisch electro-physiologisch onderzoek ook het afleiden van de "Visual Evoked Response". Deze "Visual Evoked Response", potentialen van de visuele cortex, opgewekt door lichtprikkels op de retina, zullen in het vervolg worden aangeduid met V.E.R. Omdat, evenals het E.R.G., ook de V.E.R. soms onder narcose moet worden afgeleid, dienen wij ons hier dezelfde vragen te stellen als die voor het E.R.G. opkwamen.

Van Hof (1967) onderzocht de invloed van Nembutal, urethaan en chloralose op de V.E.R. bij spontaan ademende konijnen. Nembutal en chloralose gaven duidelijke veranderingen van de V.E.R., urethaan had weinig invloed.

Domino, Corssen en Sweet (1963). gingen de invloed van aether, cyclopropan, halothane en lachgas na bij mensen. De twee eerstgenoemde anaesthetica gaven duidelijke veranderingen van de V.E.R., terwijl, halothane en lachgas weinig invloed uitoefenden. Het was echter niet mogelijk om halothane in hoge doseringen te geven omdat dan de circulatiedepressie een te grote rol gaat spelen. Uit hun onderzoek komen niet alleen de verschillende invloeden van verschillende anaesthetica, doch ook de rol van de diepte van de narcose tot uiting.

Vele onderzoekers o.a. Feldmann en Wagman (1963), Robson (1969) hebben zelfs getracht een correlatie te vinden tussen de veranderingen van de V.E.R.'s en de diepte van de narcose, om hiermede voor latere experimenten een methode te hebben om bij hun proefdieren de narcosediepte aan te geven.

Bovenstaande leidde ons tot een praktische problematiek. Wanneer voor het klinisch diagnostisch E.R.G. en V.E.R. onderzoek narcose vereist is, zal meestal gebruik worden gemaakt van Fluothane (halothane), in mindere mate van Trilene (trichlooraethyleen) of aether.

Met het onderzoek in dit proefschrift beschreven, wordt getracht een antwoord te vinden op de vraag of Fluothane, trichlooraethyleen en aether veranderingen teweeg brengen in het E.R.G. en V.E.R. en hoe

deze van de dosering afhankelijk zijn.

Verder werd onderzocht in hoeverre de veranderingen het gevolg waren van een directe inwerking op retina en zenuwstelsel, dan wel secundair waren aan circulatie- en ademhalingsdepressies.

## HOOFDSTUK I

### METHODIEK

De proefdieren waren konijnen in gewicht variërend tussen 1700 en 2000 gram. De V.E.R. werd afgeleid van een electrode die in het algemeen enkele dagen vóór het experiment via een boorgat in de schedel extraduraal op de visuele cortex werd geplaatst. Het E.R.G. werd afgeleid m.b.v. een naaldelectrode in de voorste oogkamer van het contralaterale oog. De referentie electrode werd aan het oor bevestigd. De pupil werd met een mydriaticum verwijd. De toediening van de vluchtige anaesthetica en de kunstmatige ventilatie gebeurden via een in de trachea geplaatste canule.

De dieren die tijdens het experiment beademd werden, kregen als spierrelaxans Flaxédil (gallamine triaethyljodide) intramusculair toegediend in doseringen van 15 tot 30 mgr.

De dieren werden in het donker geplaatst, beademd met de "Amsterdam Infant Ventilator", verder afgekort door A.I.V., onder controle van het koolzuurgehalte van de uitademingslucht met de capnograph (zie verder).

De experimenten begonnen 30 tot 60 minuten na plaatsing in het donker. Deze periode diende om:

- a) de kunstmatige ventilatie te kunnen instellen op een niveau van normoventilatie, waarbij het koolzuurgehalte van de expiratoire lucht constant blijft.
- b) de nog aanwezige Fluothane uit te wassen, zodat de experimenten kunnen starten met een "wakker" dier. De termijn van 30 minuten werd hiervoor voldoende geacht omdat een normaal met Fluothane genarcotiseerd dier 30 minuten na beëindigen van de narcose normaal rondspringt.
- c) het netvlies aan het donker te laten adapteren.

In dit hoofdstuk zullen achtereenvolgens beschreven worden:

1. De beademing van het proefdier, waarbij de gebruikte beademings- en controleapparatuur ter discussie wordt gesteld.
2. De toediening van de vluchtige anaesthetica, waarbij de kwantificering van de gegeven anaesthetica besproken wordt.

De opstelling van de gebruikte apparatuur voor narcose, beademing en controle, is in figuur 1 schematisch weergegeven. De apparatuur voor registratie van E.R.G., V.E.R. en E.E.G. komt later aan de orde (Fig.14).

## BEADEMING

Van de ventilatie van konijnen met een gewicht van  $\pm 2000$  gram worden de volgende waarden gegeven (Biology Data Book en Handbook of Respiration):

Minutenvolume: 0,8 – 1,2 l/min.

Ademhalingsfrequentie: 38 – 60 per minuut met een gemiddelde van 51.

De beperkingen ons opgelegd door de trage registratie van het CO<sub>2</sub> gehalte in de expiratielucht door de gebruikte capnograph (wordt later behandeld), noodzaakten ons de beademingsfrequentie lager dan 35 keer per minuut te houden.

Het werkingsprincipe van de A.I.V. (Keuskamp, 1963) kan aan de hand van figuur 2 als volgt worden weergegeven. De constante gasstroom bij A kan richting B (naar de longen) of D (naar de buitenlucht) nemen. In D bevindt zich een klepmechanisme dat de gasstroom kan dwingen naar B te gaan gedurende een in te stellen tijd. Staat deze klep open dan stroomt het gas langs C naar D. Het venturi mechanisme in C veroorzaakt een onderdruk ("negatieve druk"), een zuigwerking in B. De grootte van deze negatieve druk is afhankelijk van de grootte van de gasstroom. Via een, niet in de figuur aangegeven, "bypass" kan het gas ook in D stromen zonder het venturi systeem te passeren. Hiermede kan men de negatieve fase laten vervallen. De tijd dat de klep in D gesloten is, bepaalt de inspiratietijd. Deze is variabel van 25% tot 50% van een ademhalingscyclus. Het frequentiebereik is van 20 tot 60 ademhalingen per minuut.

De dieren werden beademd met een frequentie tot 35 keer per minuut en een inspiratietijd die 30% van een ademhalingscyclus bedroeg. Met een toegevoerde gasstroom van 8 liter per minuut, waarvan voor de beademing 2 – 2,5 liter verloren ging voor de capnogra-

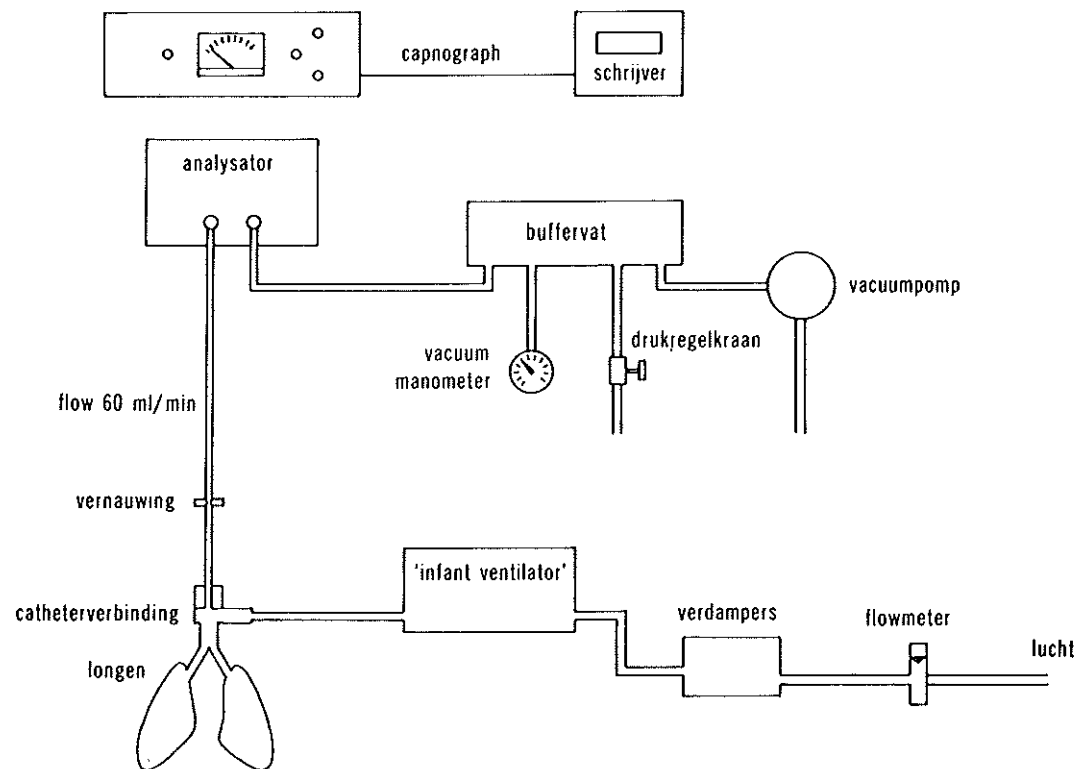


Fig.1. Schema van de proefopstelling van narcose-, beademings- en koolzuurregistratieapparatuur.

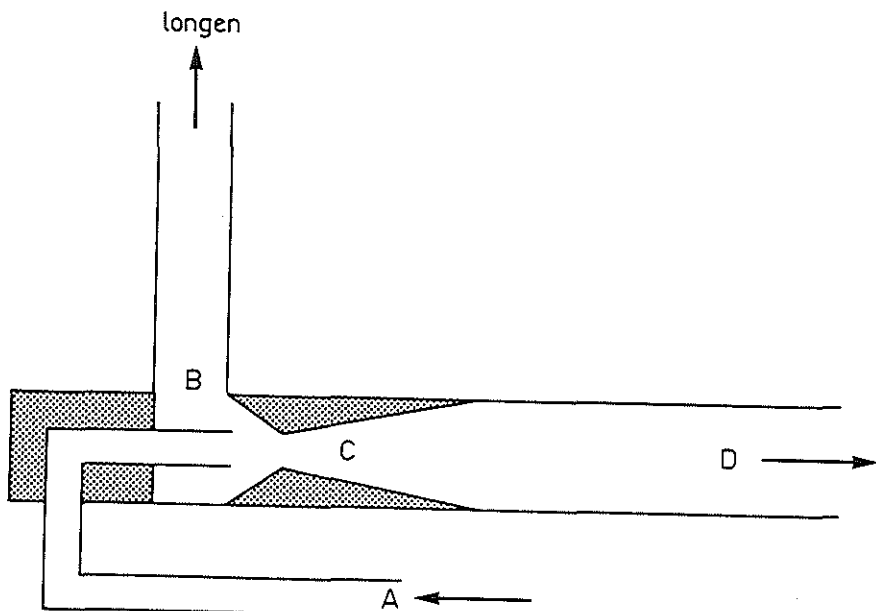


Fig.2. Het werkingsprincipe van de "Amsterdam Infant Ventilator".

fje (zie verder), werd een minuutvolume aan het konijn gegeven van  $\frac{3}{10} \times 5,5/6$  liter, d.w.z. 1,65 tot 1,8 liter. Hierbij was het  $\text{CO}_2$  gehalte van de expiratielucht gemiddeld 4,5 vol.%. Om te komen tot de meest effectieve beademing zal na het hoofdstuk over de capnografie enige gegevens besproken worden, verkregen met de A.I.V. en de gemodificeerde capnograph.

### CAPNOGRAFIE

Voor de controle van de beademing werd de capnograaf van Godart gebruikt. Hiermede wordt een continue registratie van het eind-expiratoire  $\text{CO}_2$  gehalte verricht; Smalhout (1967).

Met de registratie van E.R.G. en V.E.R. werd pas dán begonnen als de  $\text{CO}_2$  uitscheiding door de longen zich op een constant niveau bevond, tussen de 4 en 5 vol %.

In de proefopstelling waarmede E.R.G. en V.E.R. geregistreerd werden, was het niet mogelijk een continue registratie van de aortadruk gelijktijdig te verrichten. Om georiënteerd te zijn over de "cardiac output" bij onze beademde dieren meenden wij ook hiervoor de monitoring van de  $\text{CO}_2$  uitscheiding door de longen te kunnen ge-



bruiken.

Vele onderzoekers o.a. Smalhout (1967) en Burton (1969) toonden bij de mens aan dat bij een verlaging van de bloeddruk, bij een onveranderde ventilatie, de  $\text{CO}_2$  uitscheiding door de longen verlaagd is. Ook theoretisch kan men verwachten dat, bij een gelijkblijvende ventilatie en koolzuurproductie, een verminderde longperfusie een verlaging van de  $\text{CO}_2$  uitscheiding in de longen tot gevolg zal hebben; Comroe (1956) en Nunn (1969).

Om dit te verifiëren voor onze proefopstelling werden een reeks aanvullende experimenten gedaan. Via een in de arteria femoralis opgevoerde catheter werd de aortadruk geregistreerd met behulp van een drukkop (pressure transducer Elema) en de Mingograaf (multiple channel physiological recorder Elema). De proefdieren werden beademd waarbij een "steady state" voor de  $\text{CO}_2$  uitscheiding werd bereikt. De figuren 3, 4 en 5 geven onze uitkomsten weer. Bij toediening van Fluothane in concentraties hoger dan 1,5 vol % daalt de druk in de aorta en parallel hiermede werd een verlaging van het eind-expiratoire  $\text{CO}_2$  gehalte geregistreerd. Zowel bloeddruk en  $\text{CO}_2$  komen na het stopzetten van de Fluothane toediening op hun uitgangswaarden terug.

Doen wij dezelfde afmetingen, doch nu bij toediening van Trilene, dan blijkt dat zelfs bij zeer hoge doseringen de aortadruk en de  $\text{CO}_2$  uitscheiding onveranderd blijven (Fig.4).

Figuur 5 tenslotte geeft de geregistreerde waarden van  $\text{CO}_2$  en aortadruk weer indien wij de dieren hyperventileerden. Het  $\text{CO}_2$  gehalte van de eind-expiratoire lucht wordt verlaagd, de aortadruk blijft onveranderd.

Een en ander pleit er voor, dat de opvatting zoals door Smalhout (1967), Burton (1969) en Digby Leigh (1961) voor de mens reeds beschreven, ook in onze proefopstelling voor de konijnen geldt. Indien het  $\text{CO}_2$  gehalte van de expiratoire lucht bij de proefdieren onveranderd blijft, dan zullen de factoren hypo- en hyperventilatie en circulatie depressie geen rol spelen bij eventuele veranderingen in E.R.G.'s of V.E.R.'s.

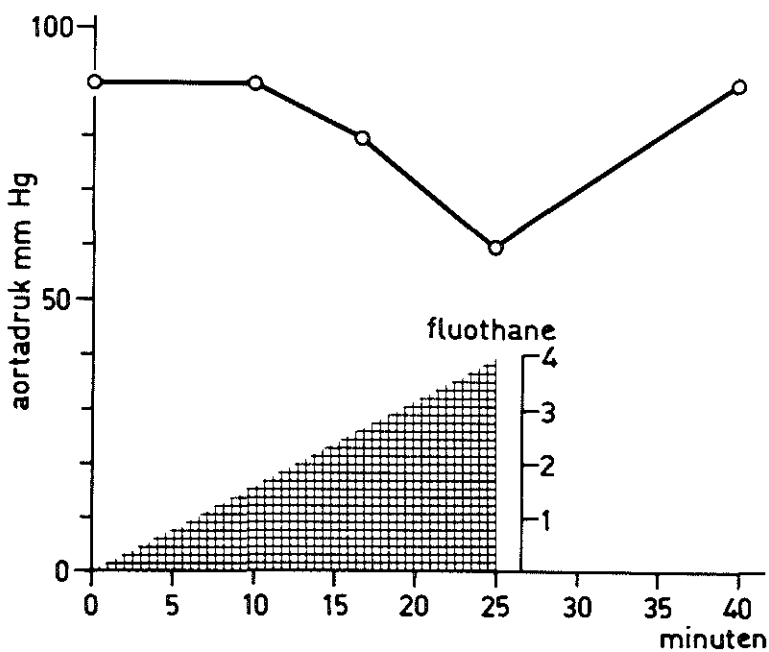
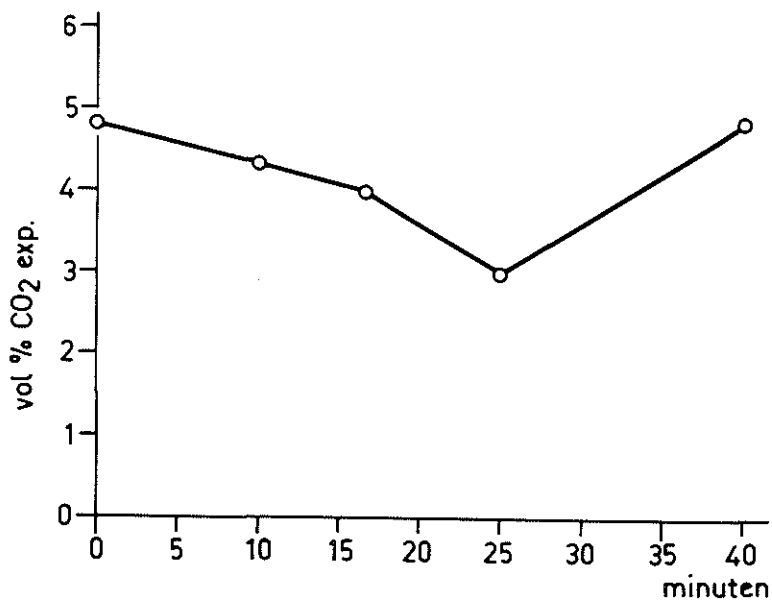


Fig.3. Het verloop van CO<sub>2</sub>-uitscheiding door de longen bij verlaging van de aortadruk onder invloed van Fluothane.

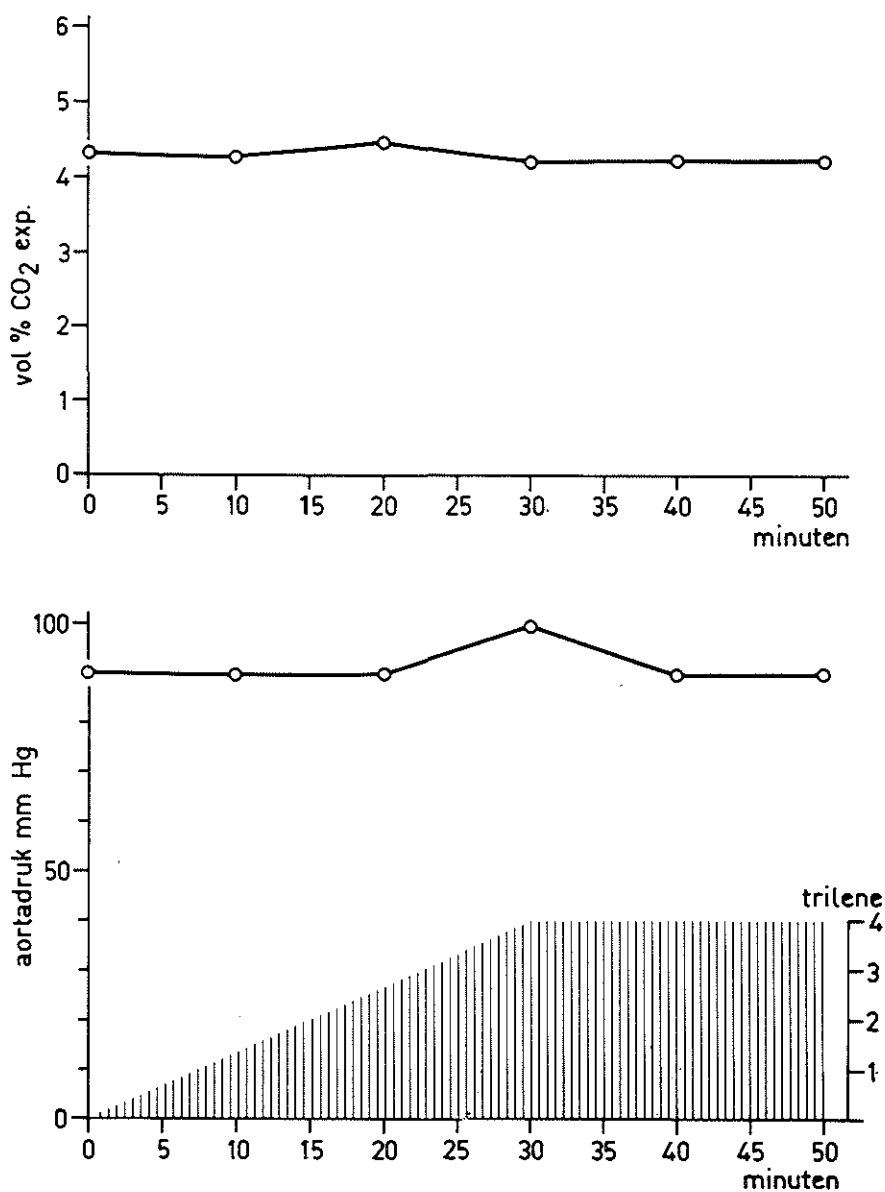


Fig.4. Het verloop van de CO<sub>2</sub>-uitscheiding door de longen bij constante aortadruk en toediening van trichlooraethyleen.

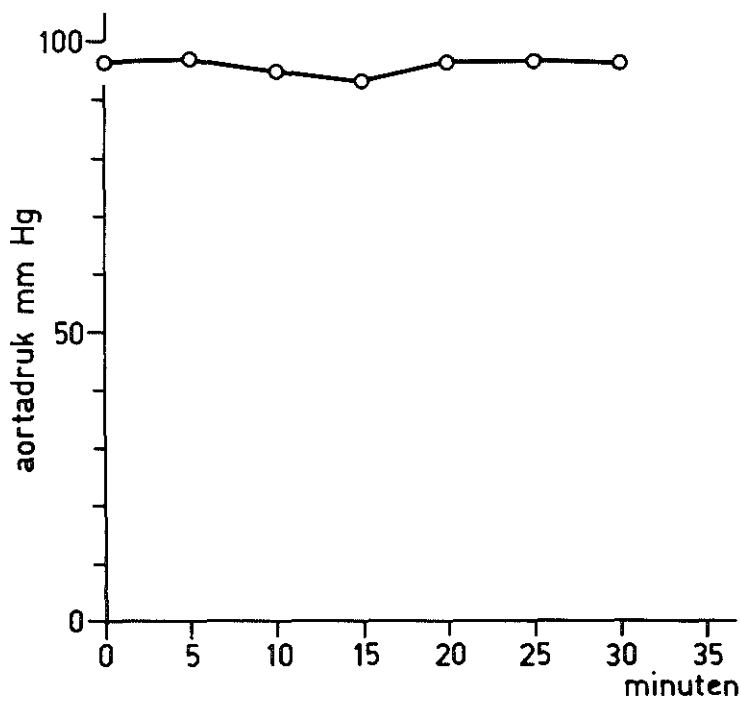
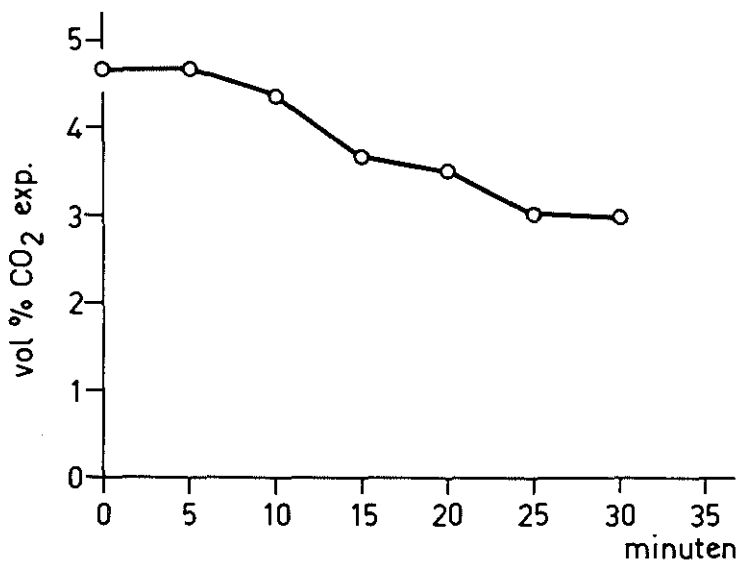


Fig.5. Aortadruk en CO<sub>2</sub>-gehalte van de uitademingslucht tijdens hyperventilatie.

Hoewel de capnografie een zeer belangrijk controlemiddel is gebleken voor de respiratie, had de door ons gebruikte capnograaf van Godart het bezwaar dat de traagheid van het instrument geen betrouwbare bepalingen toeliet bij ademhalingsfrequentie boven de 35 per minuut. Bij kleine proefdieren, die van nature ademhalingsfrequenties hebben die belangrijk hoger liggen, kan men bij deze frequenties geen betrouwbare  $\text{CO}_2$  waarden verwachten. Ook is de benodigde "flow" voor de capnograaf te groot in verhouding tot de kleine ademvolumina.

Aan beide bezwaren is onlangs tegemoet gekomen.

De thans, door de firma Godart, gemodificeerde, z.g. "low-flow" capnograaf, waarvan een schematische afbeelding in figuur 1, heeft slechts een "flow" nodig van 60 ml per minuut, waardoor ook de frequentiebeperking is opgeheven. Hoewel deze "low-flow" capnograaf bij het in dit boek beschreven onderzoek geen rol heeft kunnen spelen door zijn zeer recente ontwikkeling, menen wij toch, gezien de grote waarde van dit instrument voor toekomstige experimenten, een aantal beademingsexperimenten bij konijnen te moeten weergeven.

Voor de beademingsfrequenties van 40 en 60 zijn in de figuren 6, 7, 8 en 9 registraties van beademingsdruk, gasstroom, "tidal volume" en capnogram, verkregen met de "low-flow" capnograaf, weergegeven. Gevariëerd werden de verhouding van inspiratie-expiratie tijd, en het gebruik van een negatieve druk in de expiratiefase.

Uit de verkregen curves blijkt dat bij een beademingsfrequentie van 40 per minuut, met een flow van 6 l/min, alle in onze proefopstelling gebruikte inspiratietijden acceptabel zijn. Bij verlenging van de perioden van inspiratie van 25 naar 50% van de ademhalingscyclus, dient wel de toegediende gasstroom verminderd te worden, omdat door te grote "tidal volumes" een hyperventilatie optreedt. Het inschakelen van een negatieve druk in de expiratiefase heeft hier geen voordelen.

Bij een frequentie van 60 per minuut, met dezelfde "flow", dienen de inspiratietijden niet korter dan 40% van de totale in- en uitademingstijd te zijn. Het inschakelen van een negatieve druk in de expiratiefase geeft hier echter een duidelijke verbetering van de uitademing. Ook hier geldt, dat voor konijnen van  $\pm 2000$  gram, de toegediende gasstroom bij verlenging van de inspiratietijden vermindert moet worden.

De "tidal volumes" die door variaties van de inspiratietijd bij de frequenties 40 en 60 met een toegediende gasstroom van 6 l/min verkregen worden zijn in onderstaande tabel weergegeven:

|                |      |    |    |    |                      |
|----------------|------|----|----|----|----------------------|
| % inspiratie   | 25   | 30 | 40 | 50 | } "Tidal volumes" ml |
| frequentie: 40 | 37,5 | 45 | 60 | 75 |                      |
| frequentie: 60 | 25   | 30 | 40 | 50 |                      |

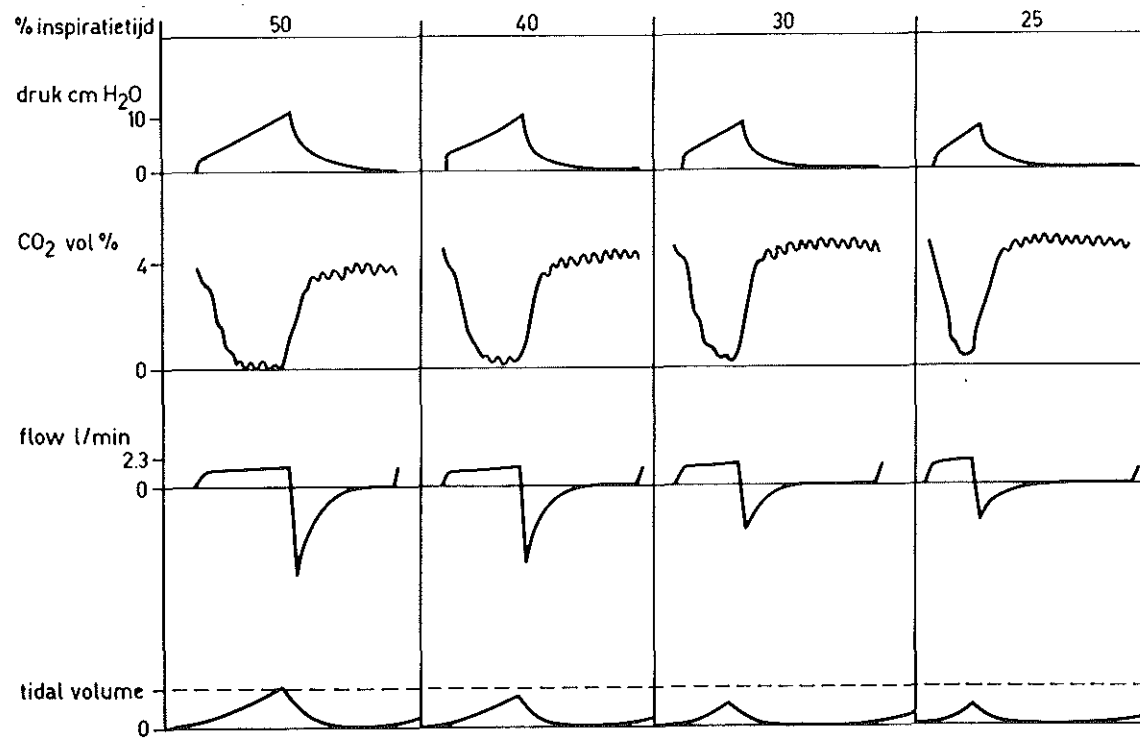
### *VERKLARING VAN DE FIGUREN 6,7,8 EN 9*

De beademingsdrukken, weergegeven in de bovenste rij, zijn afgeleid bij de ingang van de tracheale canule.

De tweede rij laat het capnogram zien, verkregen met de "low-flow" capnograaf. De grove rimpeling in het signaal wordt verklaard door de acht maal verhoogde versterkingsfactor die in deze "low-flow" uitvoering noodzakelijk was.

De derde rij is de registratie van de "flow"-snelheid van de beademingslucht. Deze werd bepaald met een pneumotachograaf (Fleisch) en geschreven, evenals de andere curven, met behulp van de eerder genoemde Mingograaf.

De vierde rij geeft de "tidal volumes" weer, verkregen door integratie van luchtstroom met tijd.



frequentie 40 – flow  $\pm$  6 l/min – zonder negatieve druk

Fig.6. Voor verklaring zie blz. 22.

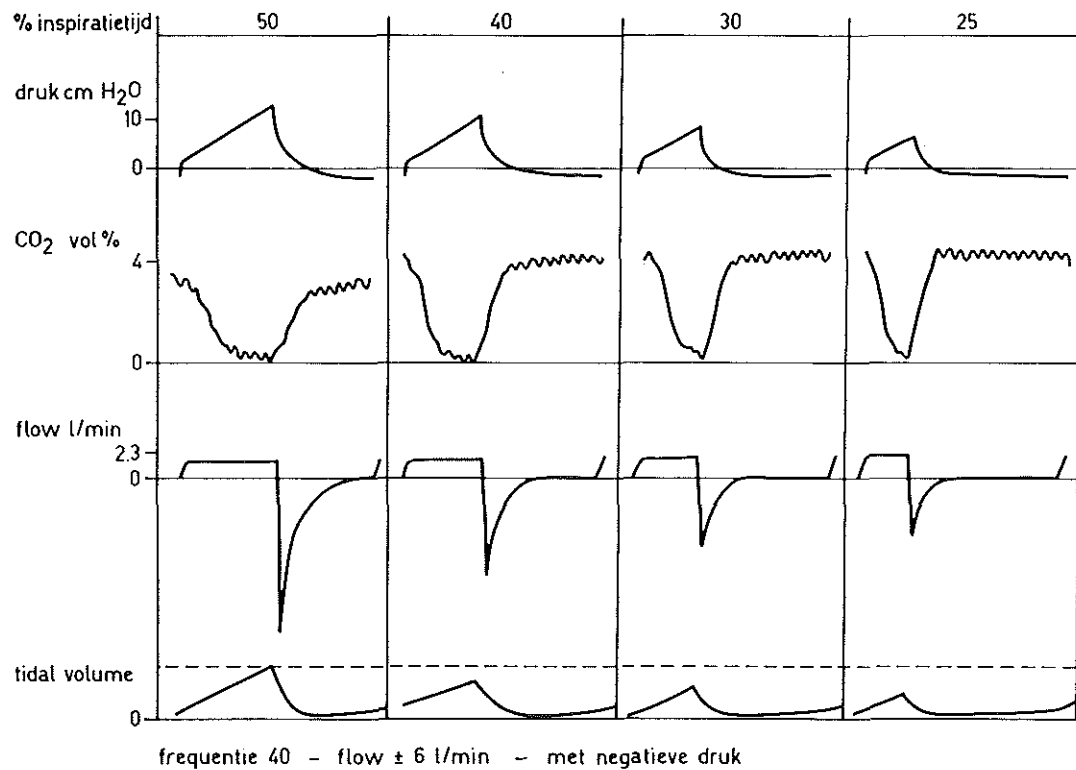
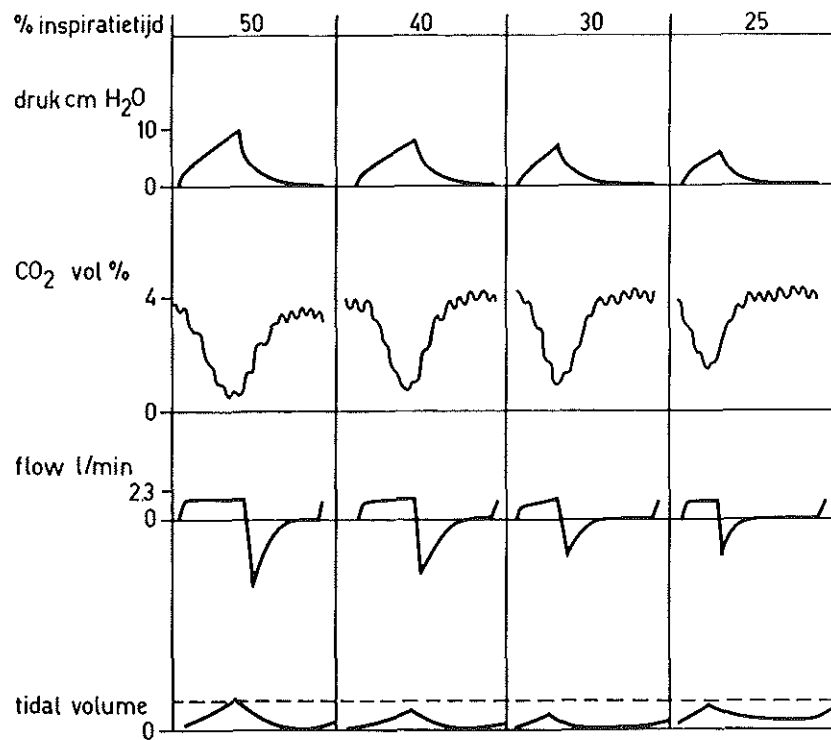


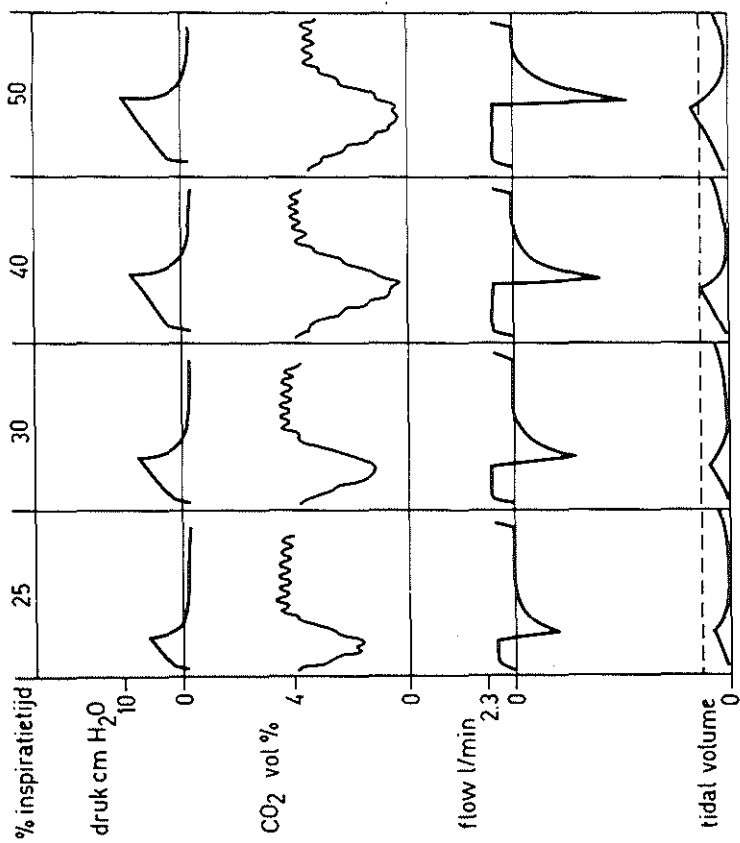
Fig.7. Voor verklaring zie blz. 22.





frequentie 60 - flow  $\pm$  6 l/min - zonder negatieve druk

Fig.8. Voor verklaring zie blz. 22.



frequentie 60 - flow  $\pm$  6 l/min - met negatieve druk

Fig.9. Voor verklaring zie blz. 22.

## TOEDIENINGSWIJZE VAN DE VLUCHTIGE ANAESTHETICA

In figuur 1 is de plaats van de verdamper in de proefopstelling aangegeven. Een "flow" van  $\pm 8$  l/minuut lucht werd hier doorheen geleid.

### FLUOTHANE

Voor de verdamping van Fluothane werd de Fluotec Mark II gebruikt. Een op deze verdamper aangebrachte verdeler geeft de hoeveelheid, in volume-procenten, aan die afgegeven wordt: verdeling 0,5 – 4 vol.%. Controle op de juistheid van deze hoeveelheden vond plaats met de Narkotest. M. (Fa. Dräger, Lübeck).

Dit laatste apparaat geeft in vol.% aan de hoeveelheid Fluothane in het aangeboden gasmengsel.

De gevonden waarden worden in onderstaande tabel weergegeven.

| FLUOTEC M II | NARKOTEST M. |
|--------------|--------------|
| 0,5 vol.%    | 0,3 vol.%    |
| 1,0          | 0,7          |
| 1,5          | 1,3          |
| 2,0          | 1,6          |
| 2,5          | 2,0          |
| 3,0          | 2,4          |
| 3,5          | 3,0          |
| 4,0          | >3           |

Om een antwoord te krijgen op de vraag of de Narkotest M. de juiste waarden weergeeft, werd deze als volgt gecontroleerd: Moleculair Gewicht van Fluothane is 197, Soortelijk Gewicht 1,86, 197 gram Fluothane geeft 22,4 liter Fluothane "gas". Hieruit volgt dat 1 ml Fluothane 211 ml Fluothane in de gasvormige fase geeft.

Indien zich 1 vol.% Fluothane "gas" bevindt in een gasstroom van 8000 ml/minuut dan zal 10 ml Fluothane verdampt zijn in:

$$\frac{10 \text{ minuten}}{\frac{80}{211}} = 26,3 \text{ minuten.}$$

Immers, er zal per minuut  $\frac{80}{211}$  ml Fluothane moeten verdampen om een gasstroom van 8000 ml per minuut 1 vol.% Fluothane "gas" te laten bevatten. Een gasstroom van 8000 ml werd geleid door een verdamer waarin, een bekende hoeveelheid Fluothane. De verdeler van deze verdamer werd zo geregeld dat de erachter geschakelde Narkotest M. 1 vol.% aangeeft. Na 26,3 minuten werd gemeten hoeveel Fluothane verdampt was. Dit werd herhaald voor 2 vol.% en 3 vol.% bij de tijden 13,2 en 8,7 minuten (figuur 10).

De gemeten verdampte hoeveelheden Fluothane kwamen vrijwel overeen met de in de figuur 11 theoretisch, berekende, waarden. Bij de beschrijving van de hoeveelheden toegediende Fluothane zullen de door de Narkotest M. aangegeven waarden als de meest exacte worden beschouwd.

vol % fluothane

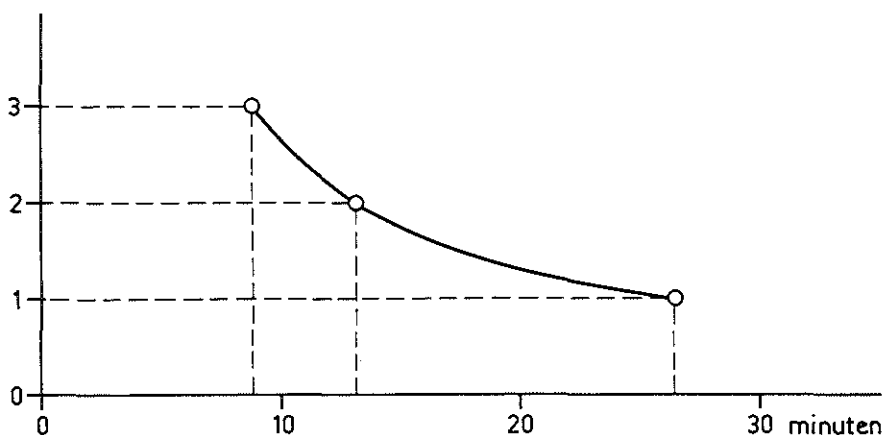


Fig.10. De gemeten relatie tussen de concentratie van Fluothane in het gasmengsel en de tijd waarin 10 cc Fluothane verbruikt is, bij een gasstroom van 8 liter per minuut.

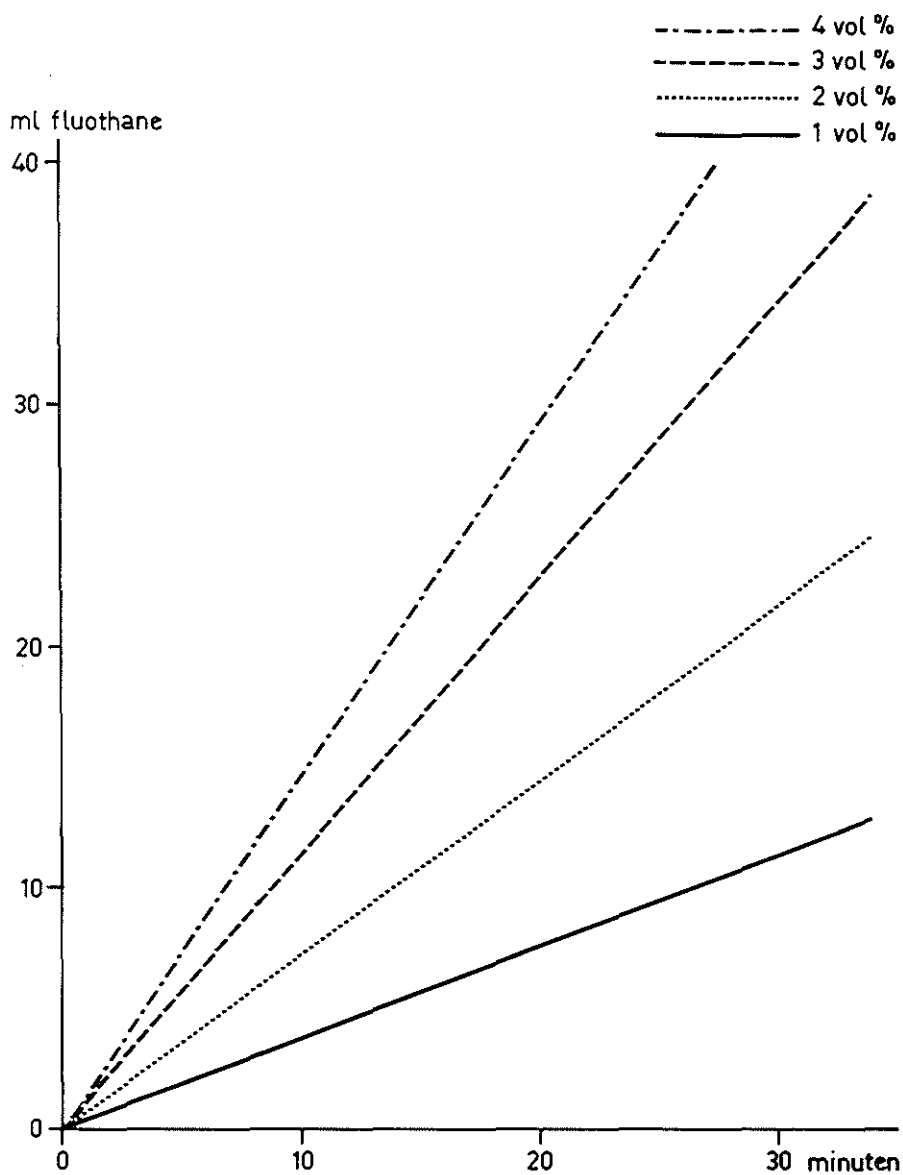


Fig.11. De berekende relatie tussen de verbruikte hoeveelheid Fluothane en de tijdsduur waarin bepaalde concentraties in het gasmengsel aanwezig zijn, bij een gasstroom van 8 liter per minuut.

## TRICHLORAETHYLEEN

De verdamping van dit anaestheticum gebeurde met de M.I.C. Trilene verdamper. Omdat wij niet, zoals bij de Fluothane verdamping, over een test-apparatuur beschikken die continue de gegeven hoeveelheid registreert, werd de gegeven hoeveelheid benaderd door berekening. De verdeler van deze verdamper kan in vijf standen geplaatst worden nl. 1 t/m 4 en "maximaal".

Bij elk van deze verdeel-standen werd gedurende een bekende tijd een gasstroom van 8000 ml over 100 ml trichlooraethyleen geleid. Door meting van de hoeveelheid trichlooraethyleen die verdampt is kan men uit figuur 12 aflezen hoeveel trichlooraethyleen "gas" in volume procenten aanwezig was in het aangeboden gasmengsel.

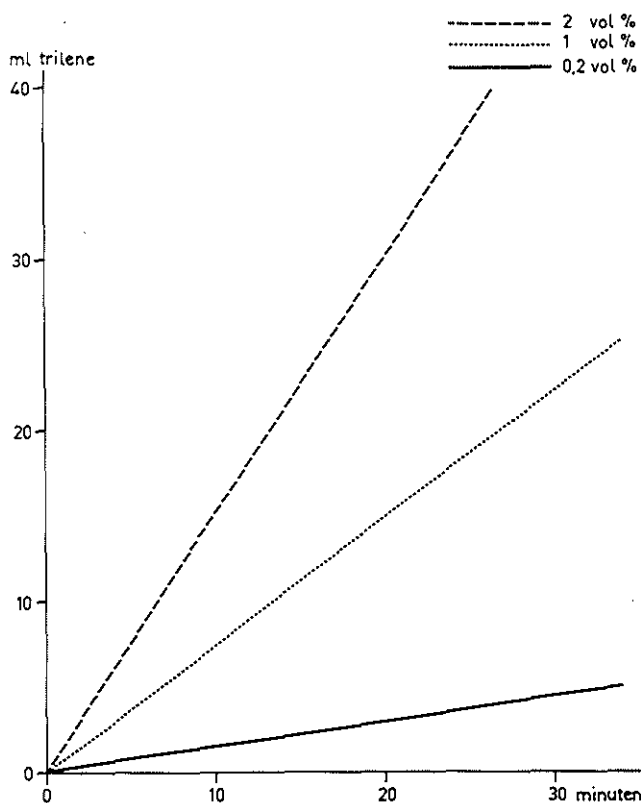


Fig.12. De berekende relatie tussen de verbruikte hoeveelheid trichlooraethyleen en de tijdsduur waarin bepaalde concentraties in het gasmengsel aanwezig zijn, bij een gasstroom van 8 liter per minuut.

## DIAETHYLAETHER

Hiervoor geldt dezelfde benaderingswijze met gebruik van figuur 13 als boven beschreven voor trichlooraethyleen.

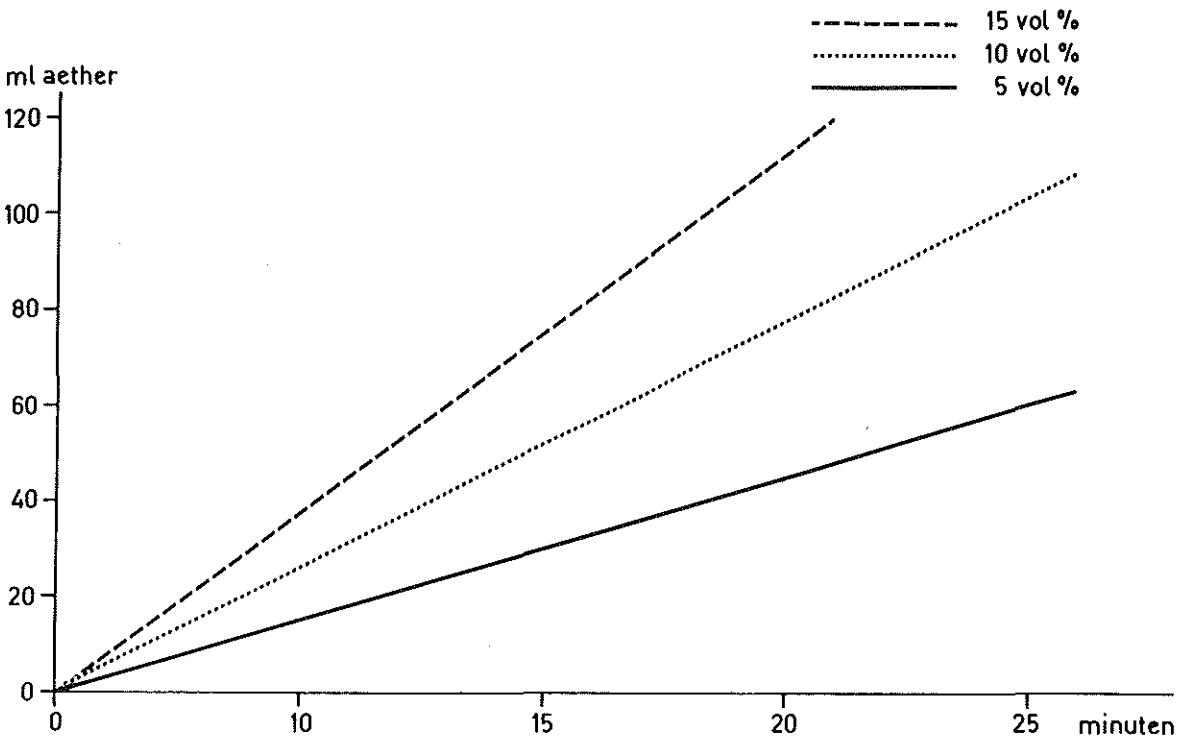


Fig.13. De berekende relatie tussen de verbruikte hoeveelheid aether en de tijdsduur waarin bepaalde concentraties in het gasmengsel aanwezig zijn, bij een gasstroom van 8 liter per minuut.

*BESCHRIJVING VAN DE APPARATUUR GEBRUIKT VOOR HET OPWEKKEN EN REGISTREREN VAN E.R.G., V.E.R. EN HET AFLEIDEN VAN HET E.E.G.*

Figuur 14 geeft een schema van de proefopstelling. De lichtflitsen werden door de Grass fotostimulator type PS2, met een frequentie van 1 per seconde gegeven. De duur van een flits bedraagt ongeveer 10  $\mu$ sec.

Van de vijf verschillende lichtintensiteiten werd alleen "8" gebruikt. (De vijf mogelijkheden, aangeduid als intensiteit 1, 2, 4, 8 en 16 betekent dat bij iedere hogere intensiteit ongeveer twee maal zoveel licht wordt afgegeven als bij de voorgaande).

Vlak voor het oog was een wit transparantscherm geplaatst, de afstand tussen flitslamp en oog was 40 cm.

Ter oriëntatie over de hoeveelheid licht die op dit scherm valt, een quantificatie van deze luminantie het volgende: een voor de flitslamp geplaatst pakket grijsfilters dat  $2,43 \times 10^{-3}$  van het licht doorlaat, zal een zodanige luminantie van het transparante scherm geven, dat bij gebruik van lichtintensiteit "1" van de Grass fotostimulator, in de gebruikte proefopstelling, geen E.R.G. registreerbaar is.

De Grass Polygraaf met een frequentie karakteristiek van 0,22 – 300 c.p.s. (-3 d B) werd gebruikt om de potentiaalverschillen te registreren.

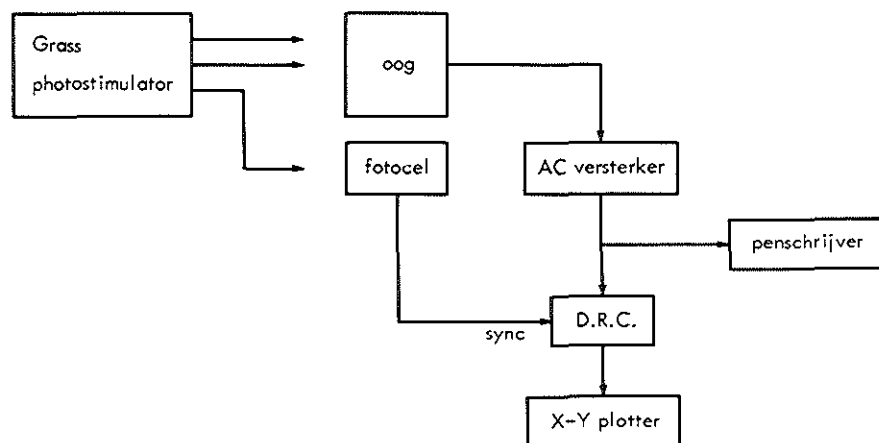


Fig.14. Schema van de proefopstelling voor het afleiden van het E.R.G.



Een gemiddeld E.R.G. en V.E.R. werd met behulp van een Nuclear Chicago Data Retrieval Computer (DRC) uit 100 flitsperiodes verkregen, en uitgeschreven door een X-Y schrijver. Een impuls afkomstig van een fotocel die naast het oog was opgesteld, diende als startsignaal voor de D.R.C. Deze zelfde apparatuur werd ook gebruikt voor V.E.R. en E.E.G.

De proefopstelling, gebruikt bij enkele experimenten met sinusvormig gemoduleerd licht, was dezelfde als reeds beschreven door Leguin (1969).

## HOOFDSTUK II

### INVLOED VAN ANAESTHETICA OP HET ELECTRORETINOGRAM

#### *DE INVLOED VAN FLUOTHANE OP HET E.R.G. VAN SPONTAAN ADEMENDE KONIJNEN*

Om de invloed van Fluothane op het E.R.G. te bestuderen zijn eerst experimenten verricht bij spontaan ademde konijnen. Verschillende concentraties Fluothane werden aangeboden, terwijl parallel hiermede E.R.G.'s geregistreerd werden. In alle gevallen waren dit "gemiddelde E.R.G.'s" verkregen uit 100 flits perioden. Bij 15 dieren werden dergelijke experimenten verricht.

Aan de hand van de gegevens verkregen bij één dier zullen de resultaten van deze groep besproken worden. In fig.15 is de gevolgde procedure aangegeven, waarbij vermeld dient dat de onder het hoofdstuk Methodiek besproken tijd van minimaal dertig minuten bij de beademde konijnen, ook hier werd aangehouden om een donker adaptatie te verkrijgen. Links is schematisch het verloop van de aangeboden Fluothane concentratie geïllustreerd, rechts de bijbehorende gemiddelde E.R.G.'s. Zoals de linker kolom in Fig.15 laat zien, werd iedere tien minuten het Fluothane percentage opgevoerd totdat na 70 minuten de hoogste concentratie, nl. 3,5 vol. % bereikt werd. De reden om in deze experimenten niet met een Fluothane percentage van 0 % te beginnen ligt in het feit dat bij niet genarcotiseerde, niet gecurariseerde dieren dan veel afweerreacties optreden die artefacten in de registraties tot gevolg hebben. De "gemiddelde E.R.G." curve, corresponderende met de aangegeven Fluothane concentratie, werd steeds samengesteld aan het einde van elke periode.

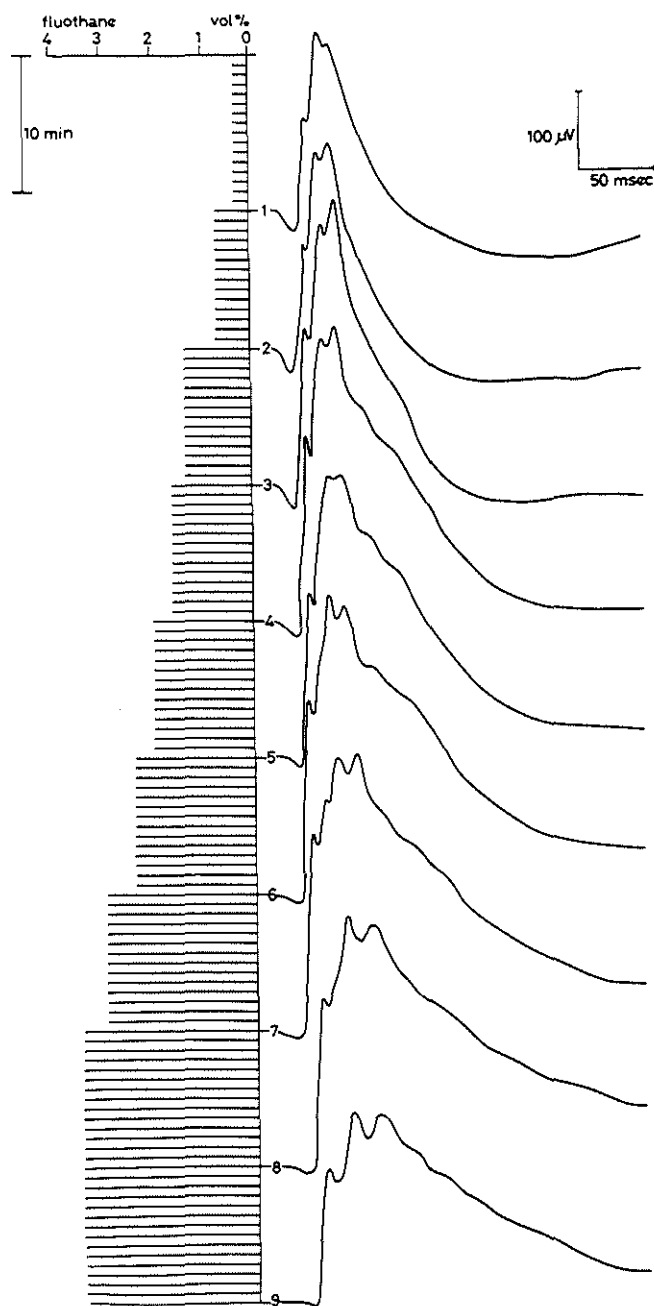


Fig.15. E.R.G. beelden bij spontane ademhaling en stijgende Fluothane concentraties.

Beschouwing van de vorm der E.R.G.'s toont aan dat de aflopen-de zijde van de b-golf minder steil wordt, bij stijgende concentratie. In het algemeen was dit duidelijk bij toediening van  $\pm 2$  vol. % Fluothane.

Om zowel de amplitude van de verschillende componenten als de latente tijd er van te kunnen kwantificeren werd een meetwijze gevolgd zoals destijds ook werd gebruikt door Legein (1969). Hierbij werd als amplitude van de a-golf aangehouden het potentiaalverschil aangegeven door de afstand tussen de basislijn en de maximale cornea negatieve deflectie hier op volgend (steeds aangeduid als aV).

De latente tijd werd omschreven als het tijdsverschil tussen het moment van het begin van de lichtflits (gezien de zeer korte duur van de met het Grass flits-apparaat gepresenteerde lichtflitsen van  $\pm 10 \mu/\text{sec.}$  zou men in de praktijk ook kunnen zeggen: het moment waarop de lichtflits aangeboden werd) en het moment waarop de corneanegatieve deflectie de maximale grootte bereikt heeft (aangeduid als at).

Als amplitude van de b-golf werd gemeten het potentiaal verschil tussen het maximum van de corneanegatieve- en corneapositieve-deflectie (aangeduid als bV).

Ook hier werd de latente tijd omschreven als het tijdsverschil tussen het moment van de lichtflits en het bereiken van de maximale uitslag van de corneapositieve-deflectie.

Het bij de hier beschreven experimenten optredende verloop van de aV- en bV-waarden is geïllustreerd in fig.16. Bij een Fluothane percentage van 1,3 vol. % stijgt de amplitude van de b-golf. Deze toename werd in alle experimenten gezien bij deze Fluothane concentratie.

Bij nog verder verhogen van het Fluothane percentage (3,5 %) daalde de amplitude weer. Ook dit is een algemene bevinding. Bij verhogen van de Fluothane concentratie blijkt bovendien de a-golf enigszins af te nemen.

De latente tijd van de a- en b-golf bleek eveneens te veranderen. In het algemeen bleek dat bij Fluothane percentages boven 2 vol. % de bt-waarde duidelijk toenam, terwijl ook een kleine verlenging van de at-waarde optrad. De kleine sprong in fig.17 bij verhoging van 0,3 naar 0,7 vol. % is incidenteel.

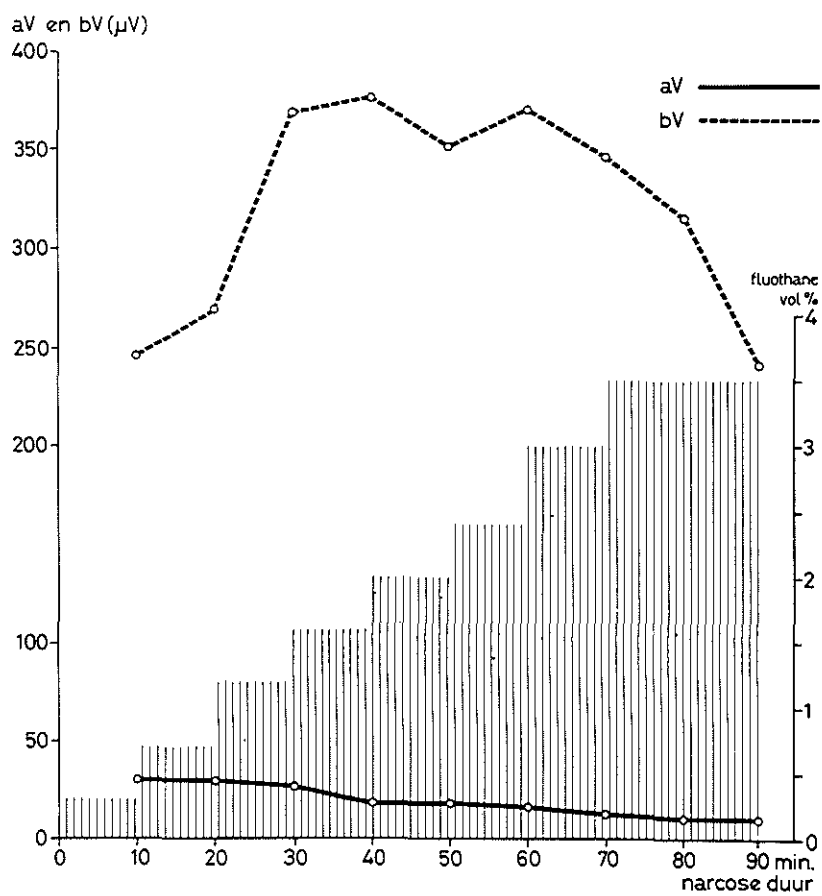


Fig.16. Voorbeeld van aV- en bV-waarden bij spontane ademhaling en stijgende Fluothane concentraties.

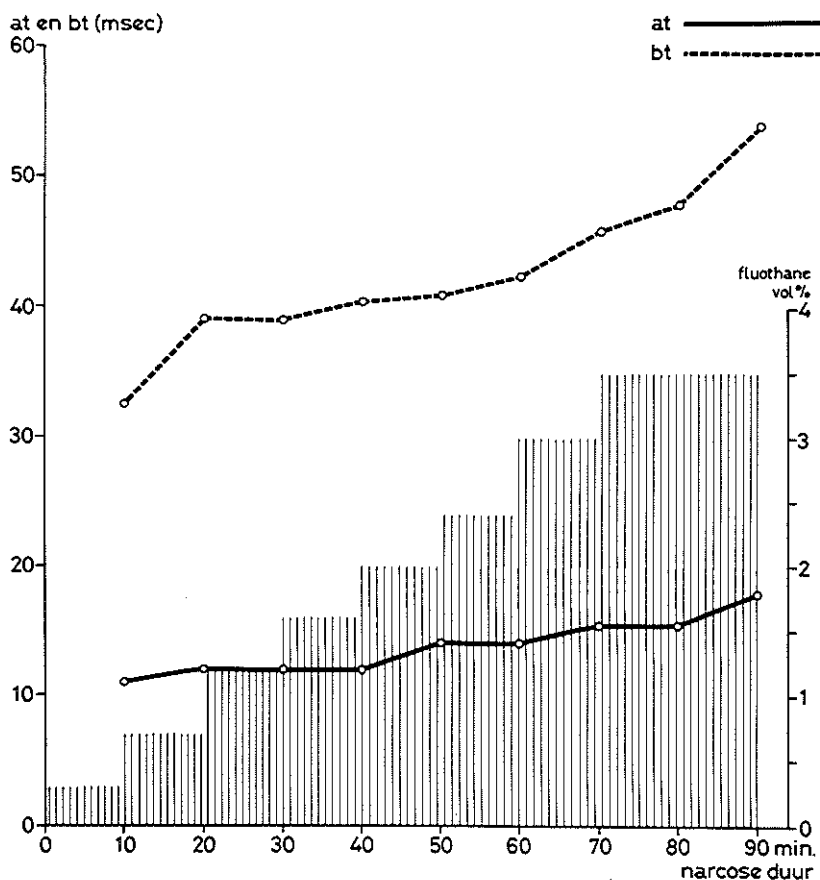


Fig.17. Voorbeeld van at- en bt-waarden bij spontane ademhaling en stijgende Fluothane concentraties.

De resultaten van alle experimenten gedaan op de wijze als weergegeven in de figuren 15 — 17 kunnen als volgt samengevat worden:

1. De algemene vorm van het E.R.G. verandert weinig onder invloed van Fluothane, behalve bij concentraties boven 2 vol.%, waarbij de afloop van de b-golf minder steil wordt.
2. Bij volume percentages van 1,3 en hoger treedt amplitude vergroting vooral van de b-golf op, om bij 3,5 vol.% kleiner te worden.
3. Eerst bij percentages boven 2 vol.% treedt verlenging van de latente tijd op.

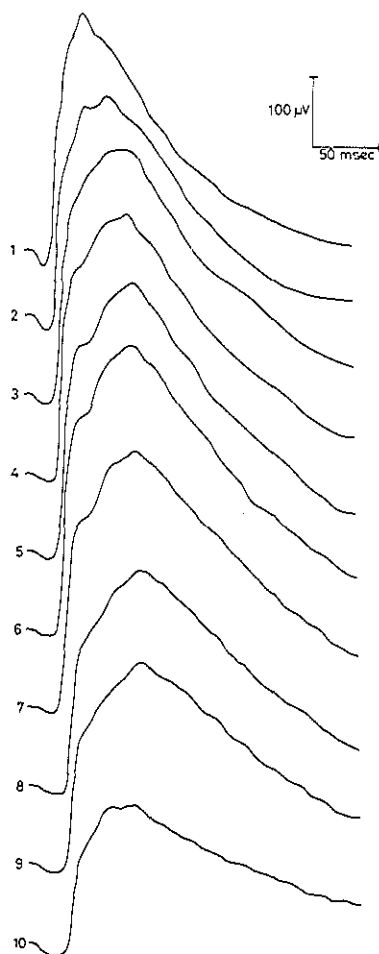


Fig.18. E.R.G.-beelden bij spontane ademhaling gedurende 26 minuten afgeleid met een Fluothane concentratie van 3,5 vol. %.

De veranderingen die bij de hogere Fluothane percentages optreden, kwamen ook tot uiting in een ander experiment bij 10 konijnen. Gedurende ongeveer 30 minuten werd een Fluothane percentage van 3,5 % aangeboden. Fig.18 toont gemiddelde E.R.G.-curves verkregen in de loop van deze periode. Het valt direct op dat de top van de b-golf in de eerste curves reeds naar rechts verschuift. Duidelijker is die te zien in fig.19 waar de at- en bt-waarden uitgezet zijn tegen de tijd. Het aanvankelijk toenemen van de bV-waarden (fig.20) werd ook hier door een daling gevolgd.

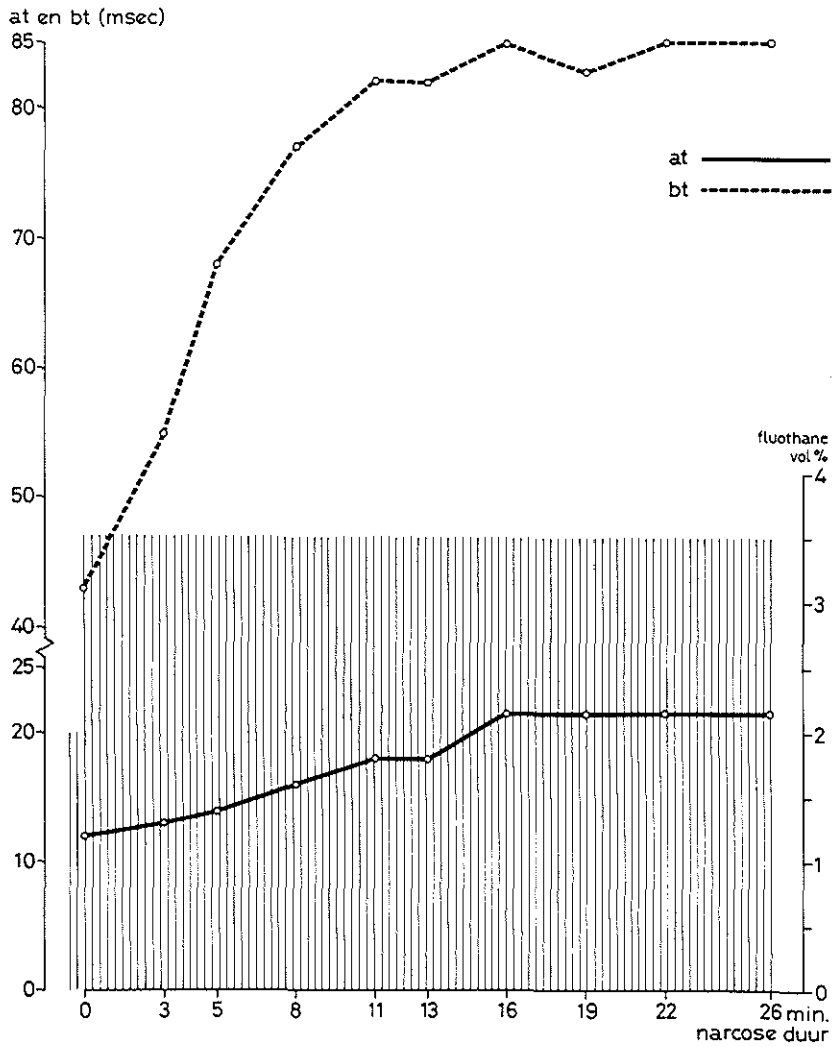


Fig.19. Voorbeeld van at- en bt-waarden bij spontane ademhaling en een Fluothane concentratie van 3,5 vol. %.



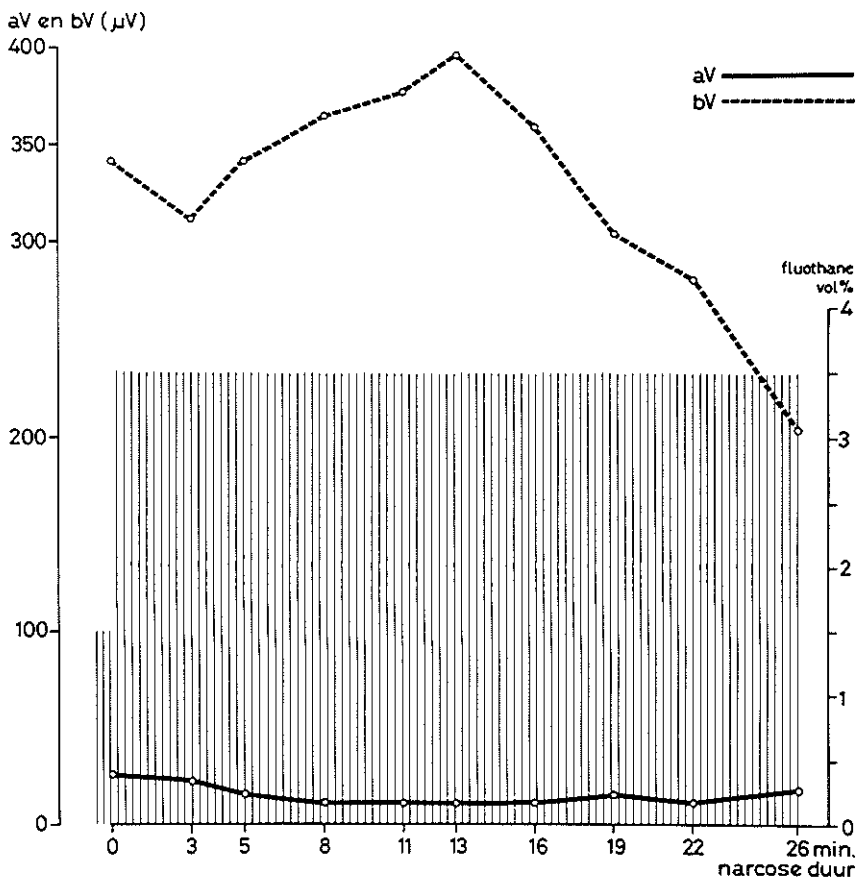


Fig.20. Voorbeeld van aV- en bV-waarden bij spontane ademhaling en een Fluothane concentratie van 3,5 vol. %.

In dezelfde reeks experimenten werd onderzocht hoe het herstel van het E.R.G. verloopt.

In het eerste half uur na stopzetting van de Fluothane toediening werd op gezette tijden het "gemiddeld E.R.G." bepaald. In fig.21 zijn de gemiddelde E.R.G.'s weergegeven en het blijkt dat de top van de b-golf weer terugschuift naar links. In fig.22 is dit in curve gebracht.

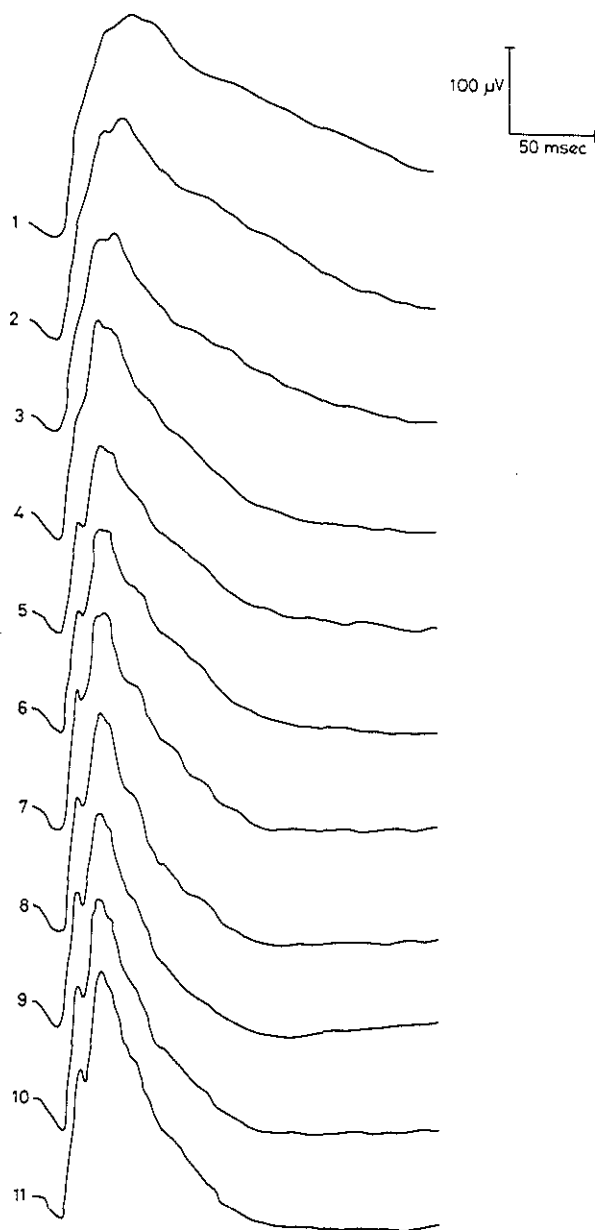


Fig.21. E.R.G.-beelden, bij spontane ademhaling, afgeleid gedurende 30 minuten na beëindigen van Fluothane toediening.

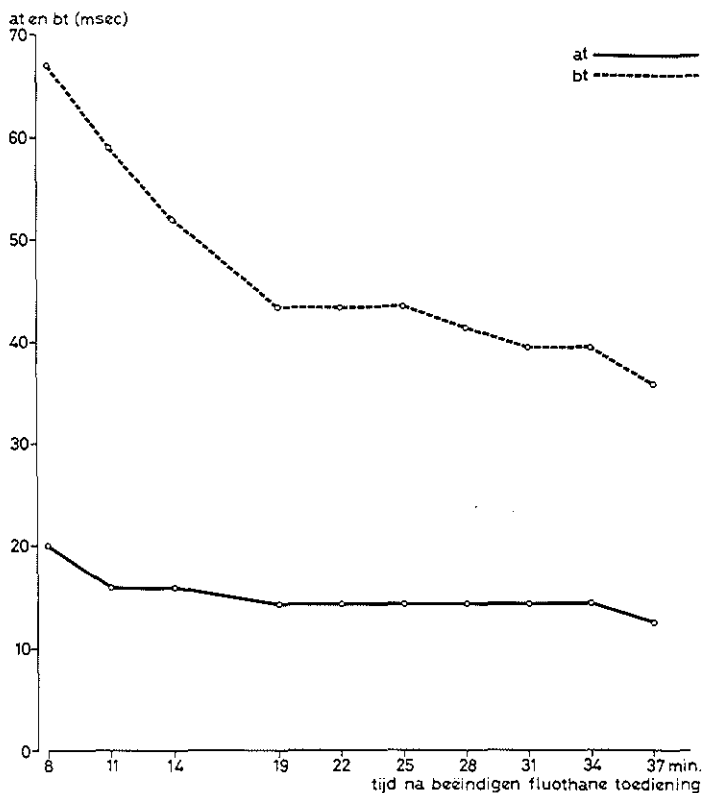


Fig.22. De at- en bt-waarden, bij spontane ademhaling, na beëindigen van Fluothane toediening.

Zeer in het algemeen lieten de voorgaande experimenten zien dat Fluothane toediening in lage concentratie geen veranderingen in het E.R.G. te zien geeft, terwijl verhogen van de concentratie eerst amplitude- en daarna latente tijd-veranderingen geeft, bij spontaan ademende konijnen.

De belangrijke vraag die nu naar voren komt, is, in hoeverre de veranderingen van het E.R.G. die bij de hogere concentraties Fluothane optreden inderdaad het gevolg zijn van de directe inwerking van het anaestheticum op het netvlies, dan wel secundair zijn aan algemene veranderingen die tijdens de narcose kunnen ontstaan, zoals ademhalingsdepressie en circulatie vermindering.

Om dit te onderzoeken werden dan ook E.R.G.'s geregistreerd bij gecurariseerde, kunstmatig geventileerde dieren.

## *DE INVLOED VAN FLUOTHANE OP HET E.R.G. VAN KUNSTMATIG GEVENTILEERDE KONIJNEN*

Zoals bij de beschrijving van de beademings- en narcosetechniek reeds vermeld werd, bleek het niet mogelijk om normale  $\text{CO}_2$  waarden in de expiratielucht te behouden bij Fluothane percentages hoger dan 1,3 vol.%. Dit betekent dat bij dergelijke Fluothane percentages steeds zodanige veranderingen in het lichaam optreden dat de vraag of er een rechtstreekse inwerking van Fluothane op het netvlies bestaat, niet beantwoord kon worden.

Toch is 1,3 vol.% (bij dit percentage kan de expiratoire  $\text{CO}_2$  wel normaal gehouden worden met beademing) op zichzelf al interessant. Immers dit is een Fluothane concentratie die in het algemeen toereikend is om zowel de proefdieren als de mens in narcose te houden.

Zoals in het voorgaande reeds is vermeld, geeft 1,3 vol.% Fluothane tijdens spontane ademhaling een vergroting van de amplitude van de b-golf. Om een antwoord te vinden op de vraag of deze verandering in het E.R.G. ook optreedt bij beademde konijnen, werden de hierna beschreven experimenten uitgevoerd.

De werkwijze was aldus: onder Fluothane narcose werden een tracheacanule en de voor het E.R.G. nodige electrodes aangebracht. Na intramusculaire toediening van Flaxédil werd het dier zonder anaestheticum gedurende minimaal 30 minuten beademd. De grond voor deze 30 minuten periode is aangevoerd bij de methodiek beschrijving. Het experiment dat bij zes konijnen verricht werd, verliep als volgt. Eerst werd zonder Fluothane een gemiddeld E.R.G. bepaald (no.1 in fig.23). Vervolgens werd 1,3 vol.% toegevoegd en vanaf dat moment iedere vijf minuten een gemiddeld E.R.G. geregistreerd (no. 2-7 in fig.23). In fig.24 zijn de gemiddelde aV- en bV-waarden en in fig.25 de gemiddelde at- en bt-waarden, benevens standaardfouten, uitgezet. Zowel de vorm als de amplitudines en latente tijden bleven in alle gevallen ongewijzigd. De amplitudetoename die tijdens spontane ademhaling bij toediening van 1,3 vol.% optreedt werd bij kunstmatige ventilatie niet gezien. Het ligt dus voor de hand aan te nemen dat de b-top vergroting tijdens spontane ademhaling, althans bij deze Fluothane concentratie, het gevolg is van algemene veranderingen tijdens de narcose en niet van een directe inwerking van het anaestheticum zelf.

Welke deze a-specifieke factor is laat zich met de ons ter beschikking staande middelen niet met zekerheid vaststellen. Zoals onder de methodiek werd beschreven treedt bij 1,3 vol.% Fluothane nog geen

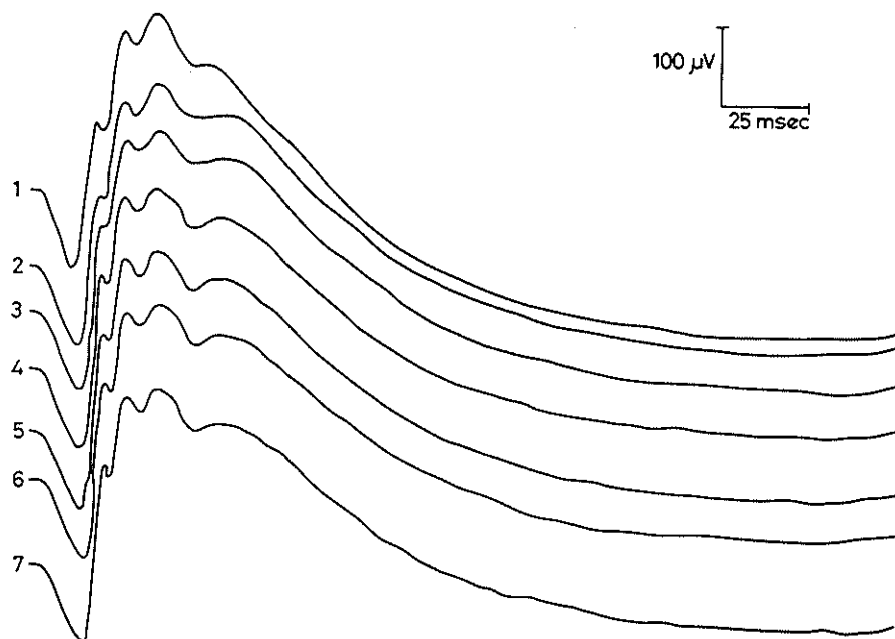


Fig.23. E.R.G.-beelden bij kunstmatige ventilatie en toediening van 1,3 vol.‰ Fluothane gedurende 30 minuten. De eerste curve geeft het beeld weer zonder Fluothane.

bloeddruk daling op.

Weliswaar beschreef Sverak (1959) dat verhoging van het koolzuurgehalte een vergroting van de b-golf veroorzaakt.

Men zou dan ook de veronderstelling kunnen maken dat de bij 1,3 vol.‰ Fluothane optredende b-golf vergroting tijdens spontaan ademen, een gevolg is van een verhoogd  $\text{CO}_2$  gehalte. Bij de later door ons beschreven experimenten met hypercapnie tijdens aethernarcose, (fig.31) konden wij deze bevinding van Sverak niet bevestigen.

Nadere experimenten hieromtrent zullen in de toekomst verricht worden, waarbij de in de methodiek beschreven "low-flow" capnograaf ons in staat zal stellen bij het spontaan ademende konijn betrouwbare koolzuurregistraties uit te voeren.

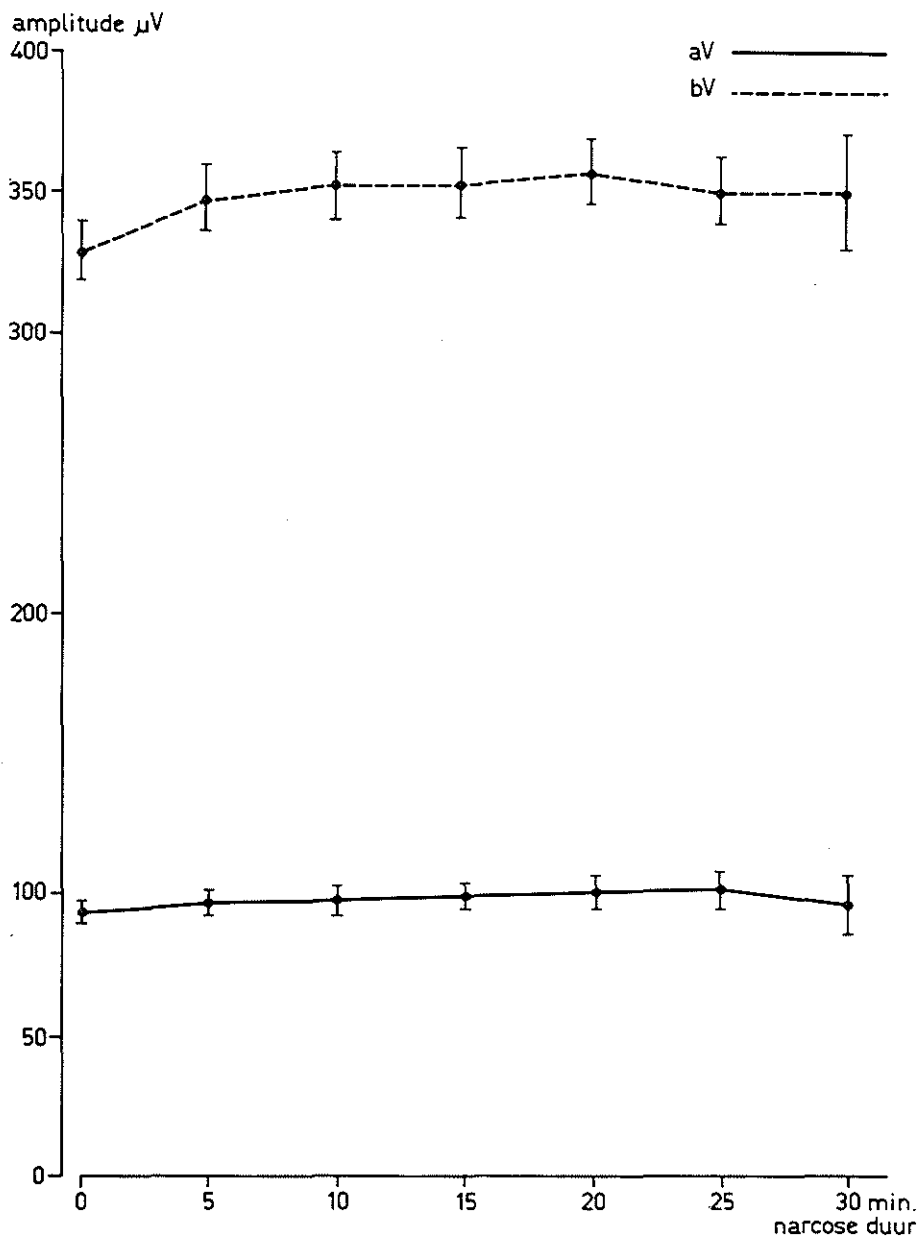


Fig.24. De gemiddelde aV- en bV-waarden, met standaardfouten, van zes beademde konijnen met een Fluothane concentratie van 1,3 vol.  $\%$ .

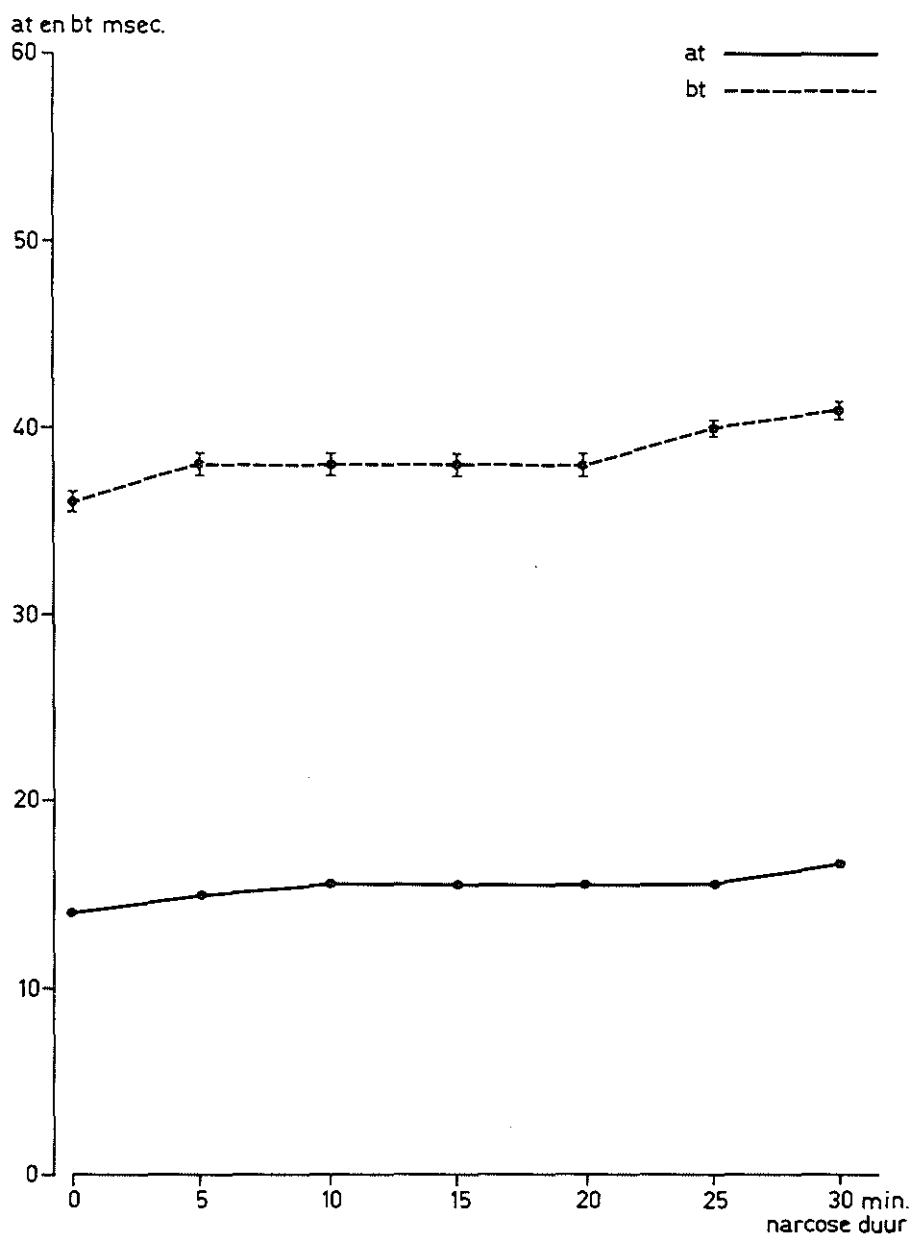


Fig.25. De gemiddelde at- en bt-waarden van zes beademde konijnen met een Fluothane concentratie van 1,3 vol. %. (De standaardfouten van at zijn zo klein dat deze niet duidelijk in de figuur waren aan te geven).

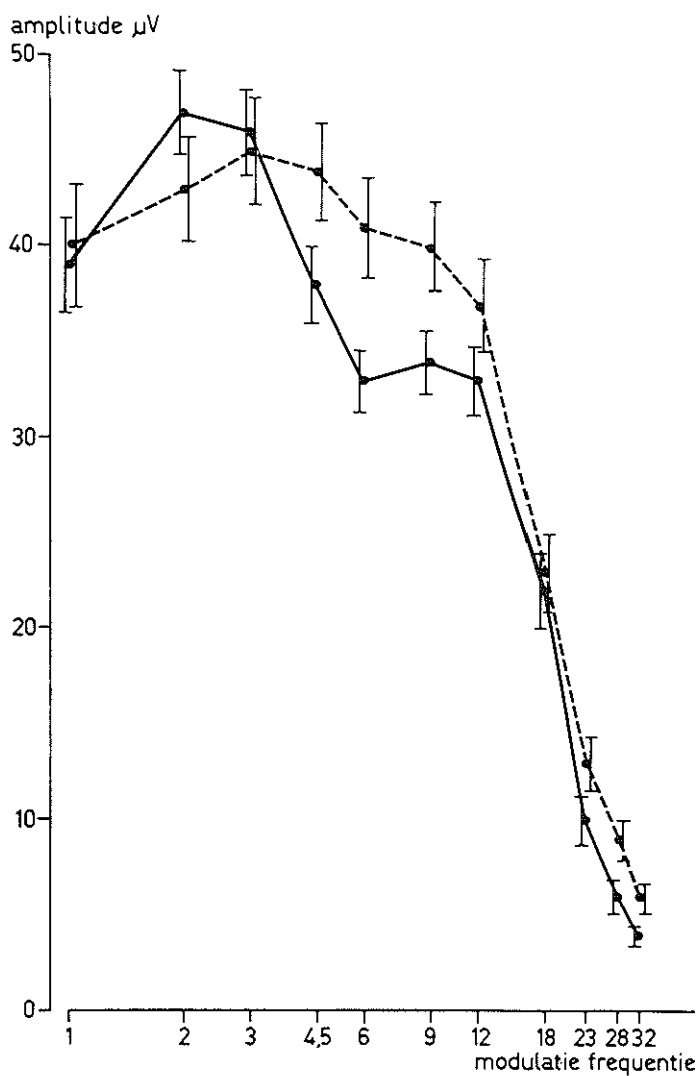


Fig.26. Amplitude modulatie frequentiecurve. De onderbroken lijn verbindt de gemiddelde waarden en standaardfouten van zes beademde konijnen zonder narcose. De gesloten lijn de waarden met toediening van 1,3 vol. % Fluothane.



*DE INVLOED VAN FLUOTHANE OP HET E.R.G. OPGEWEKT  
MET FREQUENTIE GEMODULEERD LICHT BIJ KUNSTMATIG  
GEVENTILEERDE KONIJNEN*

Toegepast werd de door Legein (1969) beschreven techniek van het opwekken van het E.R.G. met behulp van sinusvormig gemoduleerd licht. Bij zes konijnen werden z.g. amplitude modulatie frequentiecurven gemaakt tijdens kunstmatige ventilatie. Dit werd gedaan zonder- en met 1,3 vol. % Fluothane. De gemiddelde resultaten zijn weergegeven in fig.26. Het algehele verloop van de curven komt goed overeen. Deze resultaten vormen een nadere bevestiging van het feit dat bij adaequate ventilatie een 1,3 vol. % Fluothane concentratie geen veranderingen in het E.R.G. te zien geeft.

## *DE INVLOED VAN TRICHLORAETHYLEEN OP HET E.R.G. BIJ KUNSTMATIG GEVENTILEERDE KONIJNEN*

Uit de trichlooraethyleen experimenten, beschreven in het hoofdstuk over de methodiek, bleek dat trichlooraethyleen, zelfs in doseringen die de voor een narcose noodzakelijke ( $\pm 0,8$  vol.%) ver overschreden, geen invloed op de aortadruk en koolzuuruitscheiding had.

Om de invloed op het E.R.G. te onderzoeken, werden vier konijnen kunstmatig geventileerd en werd gedurende 75 minuten een stijgende concentratie trichlooraethyleen in het gas gegeven. Concentraties van 0,2 tot 2 vol.%. Fig.27 geeft de E.R.G. beelden weer, bij een dergelijk experiment verkregen. Een systematische invloed van dit anaestheticum is hier niet duidelijk waarneembaar. De gemeten at- en bt-waarden van deze E.R.G.'s vertoonden geen veranderingen. Ook de aV-waarden bleven gelijk. Wel werd een vergroting van de bV-waarden geregistreerd.

Samenvattend blijkt dat trichlooraethyleen, zelfs in zeer hoge doseringen, behoudens een vergroting van de b-golf amplitude, geen veranderingen in het E.R.G. veroorzaakt.

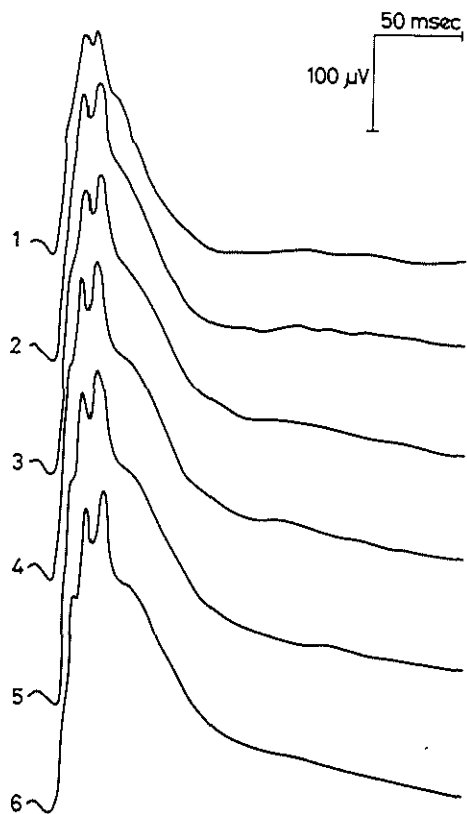


Fig.27. E.R.G.-beelden bij kunstmatige ventilatie met toediening van trichlooraethyleen. De eerste curve geeft het beeld weer zonder trichlooraethyleen.

## *DE INVLOED VAN AETHER OP HET E.R.G. VAN KONIJNEN MET NORMO- EN HYPOVENTILATIE*

Reeds lang is bekend dat aether het E.R.G. verandert. Granit gebruikte aether als één van de stoffen om de P1, P2 en P3 componenten te onderscheiden. Gezien echter de voorgaande resultaten met het toedienen van Fluothane aan beademde dieren, rees de vraag in hoeverre het effect van aether inderdaad het gevolg is van een directe invloed van dit anaestheticum op het netvlies.

Om dit te onderzoeken werden vier konijnen zodanig beademd, dat een normoventilatie bereikt werd. Hierna werd gedurende 60 minuten aether gegeven in een dosis voldoende om de dieren in het z.g.n. chirurgisch stadium te brengen (7 vol. %). Fig. 28 toont de E.R.G.'s bij een dergelijk experiment verkregen. De figuren 29 en 30 geven de gemeten aV-, bV- en at- en bt-waarden weer. Zoals deze figuren tonen, treden tijdens aethernarcose en adaequate ventilatie geen noemenswaardige veranderingen van het E.R.G. op.

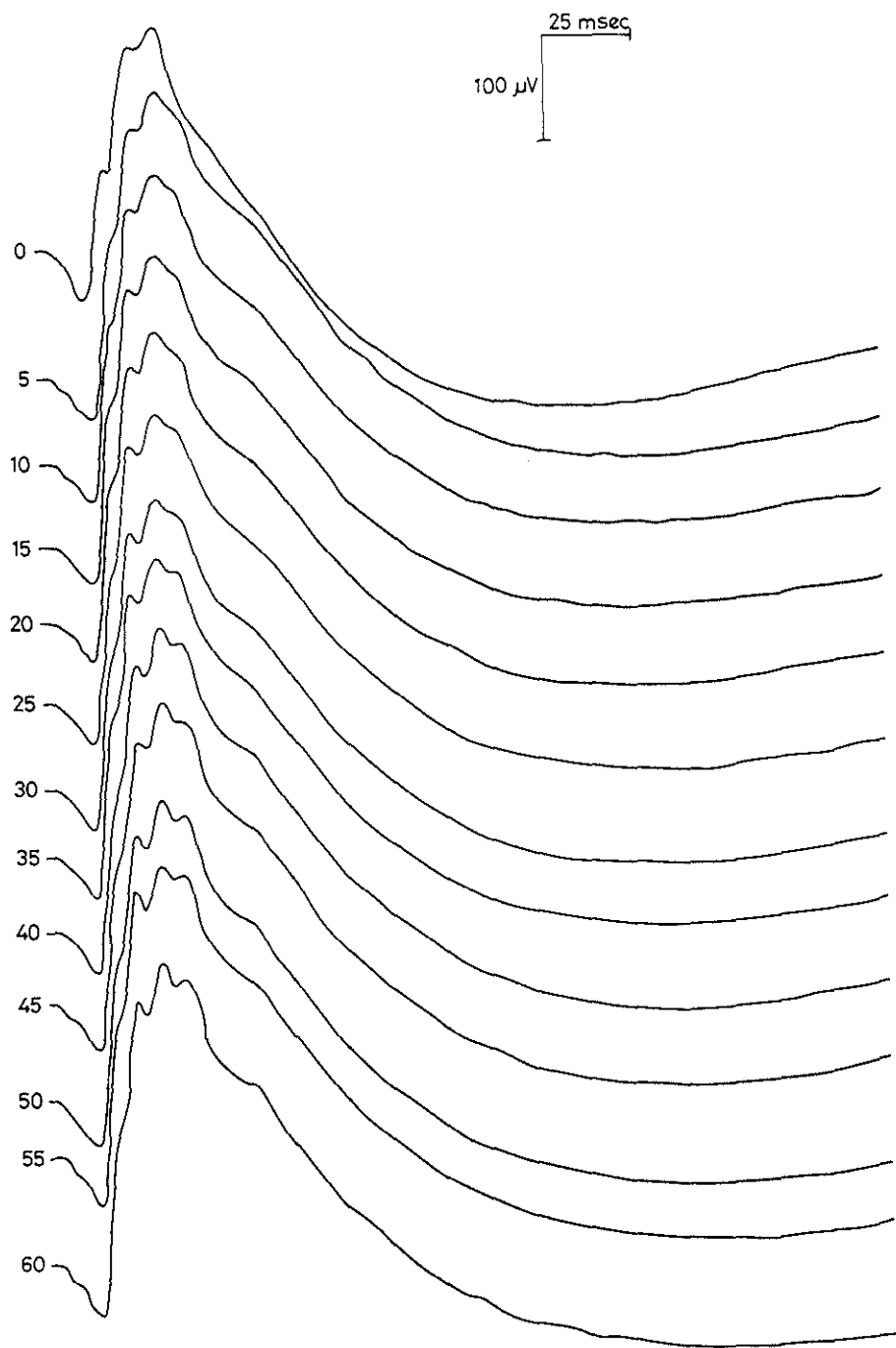


Fig.28. E.R.G.-beelden bij kunstmatige ventilatie en toediening van aether ( $\pm 7$  vol.  $\%$ ). De eerste curve geeft het beeld weer zonder aether.

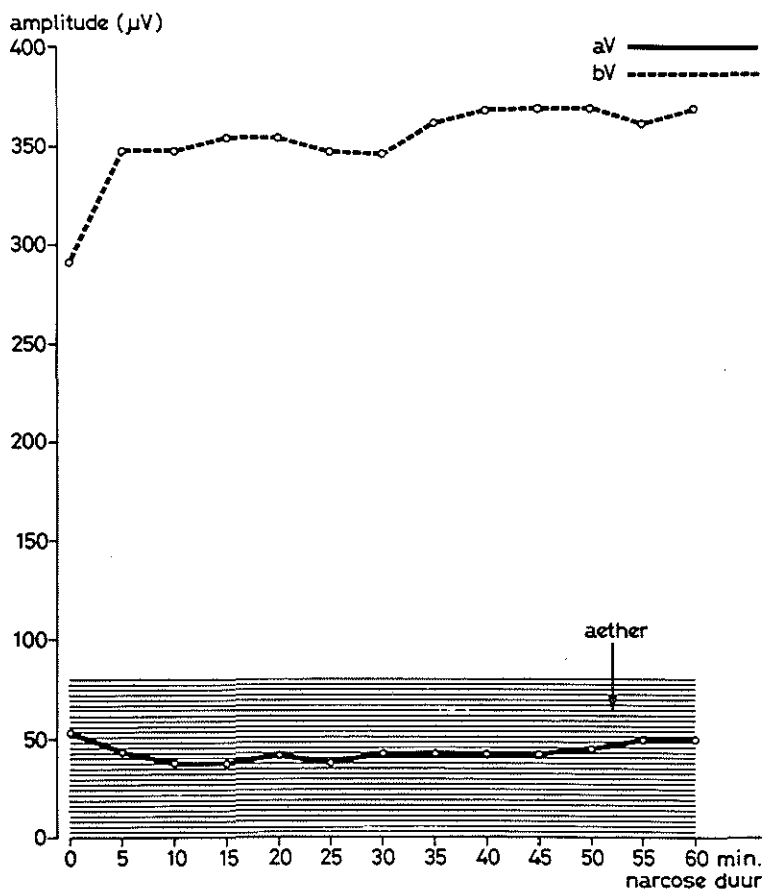


Fig.29. Voorbeeld van aV- en bV-waarden bij kunstmatige ventilatie en toediening van aether.

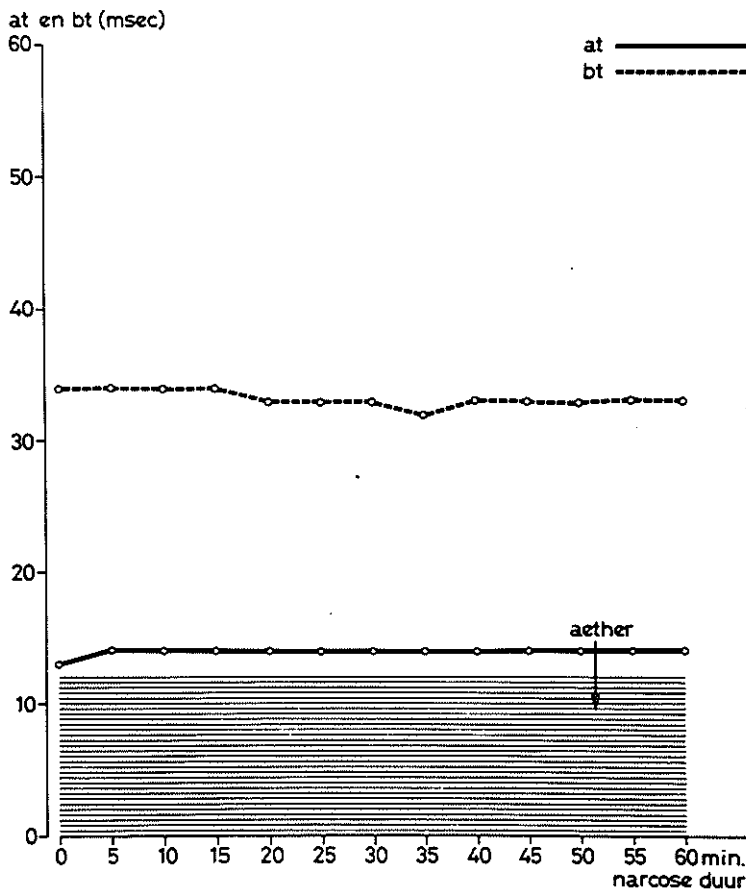


Fig.30. Voorbeeld van at- en bt-waarden bij kunstmatige ventilatie en toediening van aether.

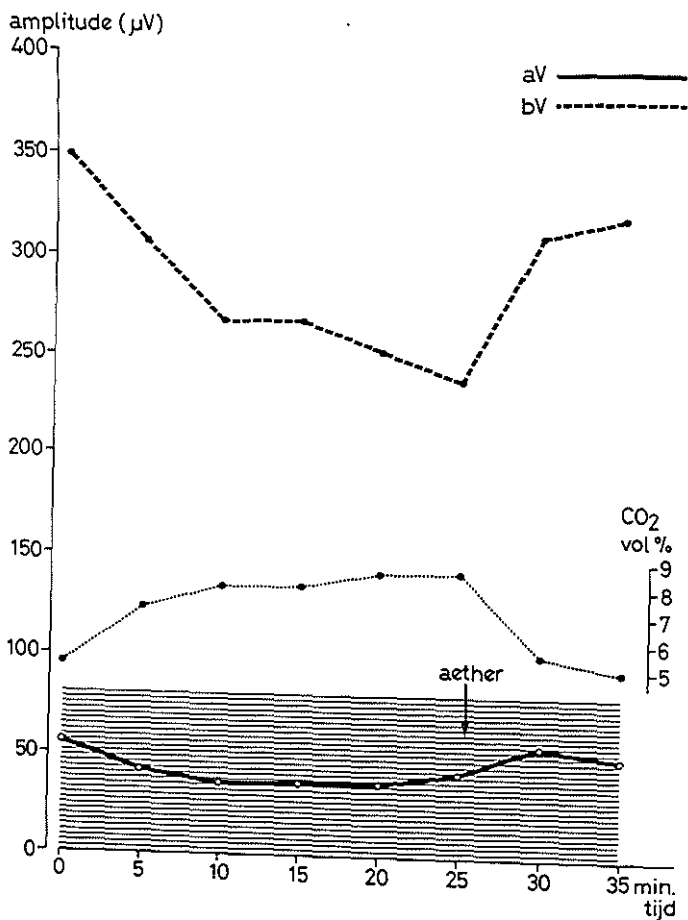


Fig.31. Voorbeeld van aV- en bV-waarden tijdens aethernarcose met hypoventilatie. Op tijdstip 0 begint deze hypoventilatie gepaard gaande met een stijging van het  $CO_2$ -gehalte. Na 25 minuten wordt de ventilatie hersteld.



Andere uitkomsten werden verkregen indien de konijnen tijdens deze aethernarcose gehypoventileerd werden. Deze hypoventilatie, gepaard gaande met hypoxie en hypercapnie, geeft vooral sterke veranderingen van de bV-waarden. Op de at en bt had dit geen invloed. In fig.31 zijn de aV- en bV-waarden uitgezet in samenhang met het verhoogde koolzuurgehalte van de expiratielucht. Duidelijk is de verlaging van de amplitude van de b-golf bij hypercapnie. Wordt de ventilatie op het normale niveau teruggebracht, dan herstelt zich ook de amplitude van de b-golf.

Deze bevindingen kunnen slechts een aanwijzing zijn dat de in de literatuur beschreven invloeden van aether op het E.R.G. niet berusten op een directe invloed van dit anaestheticum op het netvlies. Zij zullen echter in de toekomst aanleiding moeten vormen tot een nadere serie experimenten.

## HOOFDSTUK III

### INVLOED VAN ANAESTHETICA OP DE CORTICALE RESPONSIES

De corticale responsies opgewekt op de optische schors van het konijn, bestaan uit een aantal opeenvolgende golven. Dit is reeds in 1933 beschreven door Bartley en Bishop. De door deze onderzoekers verrichte experimenten geschieden onder aether of amythal narcose. In 1963 beschreef Pearlman de vorm van deze corticale responsies bij niet-genarcotiseerde konijnen. Het bleek dat in het algemeen kunnen worden onderscheiden een oppervlakte negatieve golf, beginnend ongeveer 150 msec na de lichtflits met een duur van ongeveer 250 msec, en een aantal snellere golven op deze langzame golf gesuperponeerd. Deze snelle componenten bevinden zich vooral in het oplopend gedeelte van de langzame, oppervlakte negatieve, golf. Bovendien is de eerste duidelijke deflectie na de lichtflits oppervlakte positief. (In onze experimenten de met O en X gemarkeerde curven in de figuren 32 en 34 t.m. 38).

Van Hof (1967) zag evenals Pearlman i.c. de langzame, oppervlakte negatieve, golf verdwijnen onder invloed van Nembutal. Bovendien bleek dat van de eerste vijf deflecties die gedurende 75 msec na de lichtflits geregistreerd werden, alleen de eerste, oppervlakte positieve, golf met een grotere amplitude aanwezig bleef. Hoewel bij deze onderzoeken geen gegevens betreffende de circulatoire en ventilatoire toestand van deze spontaan ademende konijnen bekend zijn, is het onwaarschijnlijk dat deze, bij de zeer lichte narcose stadia, een rol van betekenis hebben gespeeld. Urethaan gaf slechts minimale veranderingen van de amplitudes der verschillende golven te zien.

Bij toediening van a-chloralose bleef van de gedurende de eerste

75 msec optredende deflecties slechts een grote, oppervlakte positieve, golf over, terwijl de oppervlakte negatieve golf na 150 msec, behouden bleef.

Bij tientallen spontaan ademende konijnen werden door ons oriënterende experimenten verricht om de invloed van Fluothane en Trilene op de corticale responsies te bestuderen. Hieruit bleek dat de resultaten sterk uiteenliepen. Vooral bij de V.E.R. beelden verkregen onder Fluothane narcose, was het niet mogelijk enige samenhang met de gegeven dosering en/of geregistreeerde electro-encephalogrammen te bespeuren.

Om de experimenten te standardiseren en zo mogelijk de directe werking van de gegeven anaesthetica op de corticale responsies te registreren, werd besloten uitsluitend kunstmatig geventileerde konijnen te gebruiken. Deze ventilatie werd uitgevoerd zoals in de methodiek is beschreven; en zoals deze ook werd toegepast bij de onder hoofdstuk II vermelde experimenten.

Deze afleidingen werden steeds gemaakt tussen een extra-duraal, via een boorgat in de schedel, op de visuele cortex geplaatste, en met acrylhars gefixeerde zilveren electrode en een electrode bevestigd aan het oor.

In Fluothane narcose werden een trachea-canule en de electrodes aangebracht. Vervolgens werden de dieren "gecurariseerd" en kunstmatig geventileerd, terwijl de toediening van Fluothane gestaakt werd. Na 30-45 minuten werd de invloed van Fluothane geacht verdwenen te zijn.

Dat dit een acceptabele tijdsduur is, blijkt ondermeer uit een onderzoek van Raventós (1956). Deze bepaalde de concentratie van Fluothane in het arteriële bloed van konijnen en correleerde hiermede het narcose-stadium, met gebruikmaking van de indeling door Guedel (1937) gemaakt. Stadium III, 2, een klassiek z.g.n. chirurgisch stadium, werd bereikt en onderhouden met een bloedconcentratie van 15 mg/looml. Indien na 70 minuten narcose de Fluothane toediening werd gestaakt was de corneareflex binnen 10 minuten aanwezig. Spontane bewegingen werden als regel 5 minuten hierna waargenomen. (E.E.G. controle is hierbij practisch onmogelijk, wel bij gecurariseerde dieren, doch dan vervallen de observaties van reflexen en spontane bewegingen).

Experimenten met de anaesthetica trichlooraethyleen en halo-

thane bij kunstmatig geventileerde konijnen zullen worden beschreven.

### *DE INVLOED VAN FLUOTHANE OP DE V.E.R.*

Omdat een concentratie van 1,3 vol % Fluothane bij kunstmatig geventileerde konijnen geen veranderingen van de bloeddruk geeft, een goede narcotische dosering is en bij het onderzoek over het E.R.G. gebleken was geen invloed op vorm noch latente tijden uit te oefenen, werd besloten deze concentratie bij het V.E.R. onderzoek te gebruiken.

Ook hier werden de konijnen op dezelfde wijze voorbereid, als boven beschreven. Aan het "wakkere" dier werd een serie van ruim 100 lichtflitsen aangeboden met een frequentie van 1 per seconde en werd een gemiddelde responsie bepaald.

Hierna werd Fluothane toegediend in een concentratie van 1,3 vol % en iedere vijf minuten een gemiddelde responsie afgeleid. Vier tot vijf maal werd dit herhaald, waarna de toediening van Fluothane werd gestaakt. De proefdieren werden gedurende 40 minuten met lucht beademd, waarna opnieuw een gemiddelde responsie van 100 lichtflitsen werd bepaald.

Een zestal willekeurige voorbeelden van de resultaten worden weergegeven in de figuren 32 t/m 38, waarbij in figuur 33 een voorbeeld van de corresponderende electro-encephalogrammen is gegeven. Een opwaartse uitslag in de curven van de V.E.R.'s betekent dat de corticale electrode negatief is t.o.v. de oorelectrode. De curve onder "O" geeft altijd weer het uitgangsbild, dus zonder narcose. Hierna komen de V.E.R.'s met de corresponderende narcose-tijden, waarna de met "X" aangeduide curve de V.E.R. laat zien die 40 minuten na het stopzetten van de Fluothane toediening werd geregistreerd.

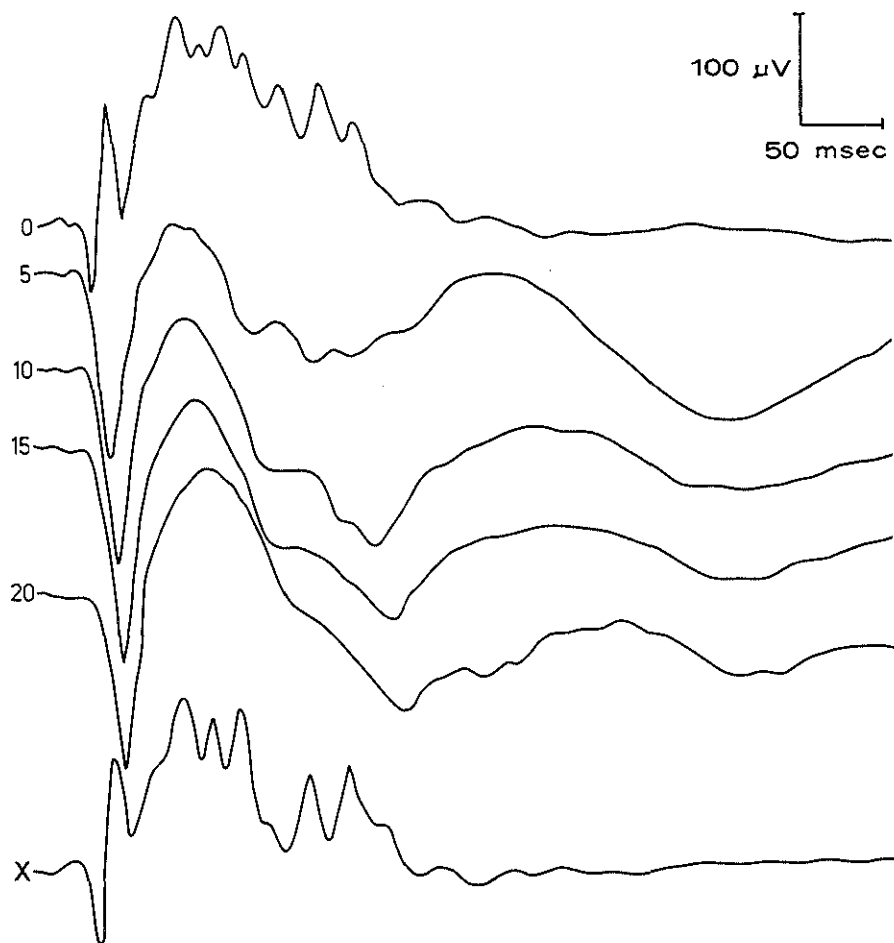


Fig.32. De curven met O en X aangeduid, zijn de V.E.R.'s verkregen bij het "wakker" konijn.

Tijdens toediening van Fluothane werden de V.E.R.'s geregistreerd, die met de narcosetijden in minuten zijn weergegeven.

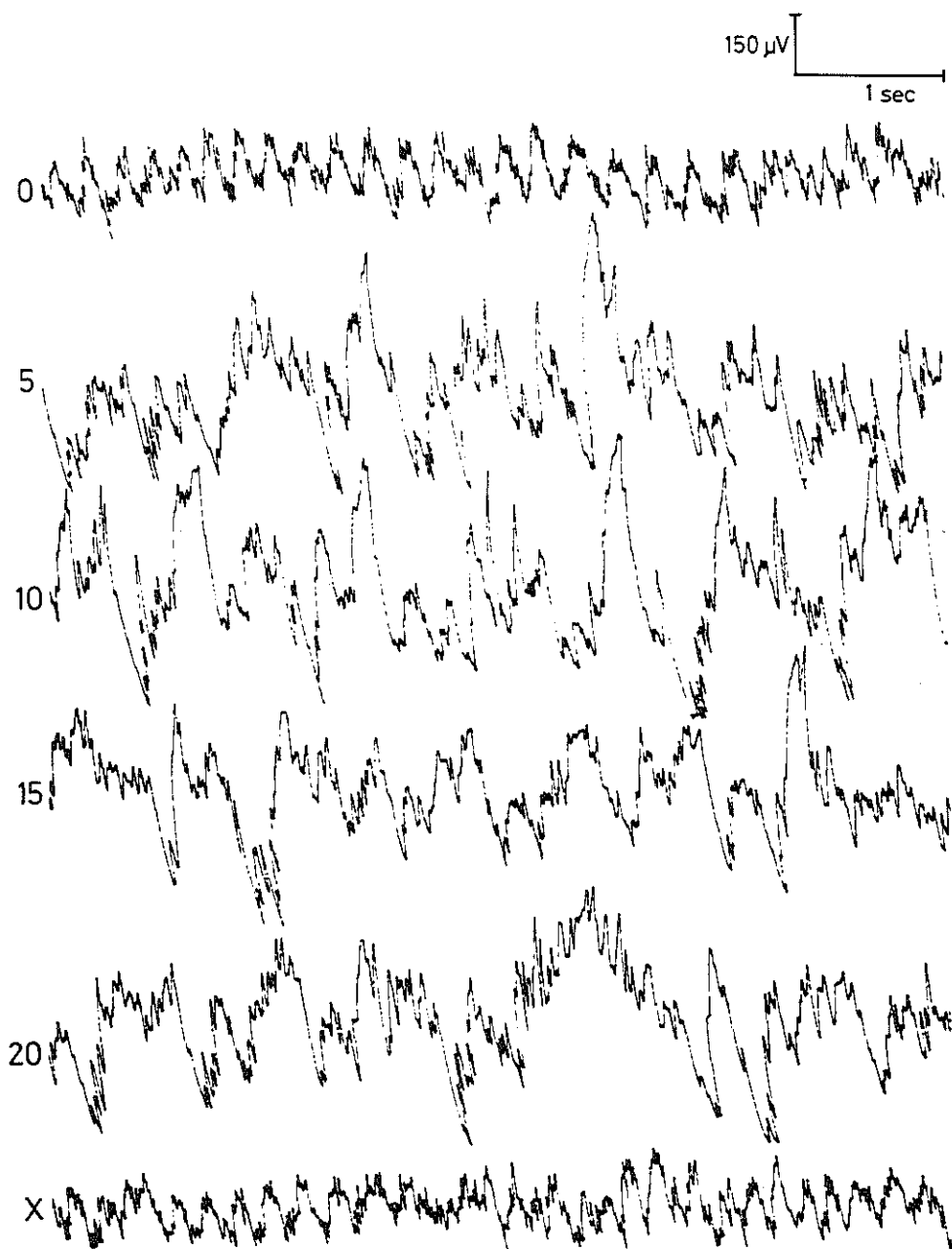


Fig.33. Voorbeeld van electro-encephalogrammen die corresponderen met de in de figuren 32 en 34 t/m 38 geregistreerde V.E.R.'s.

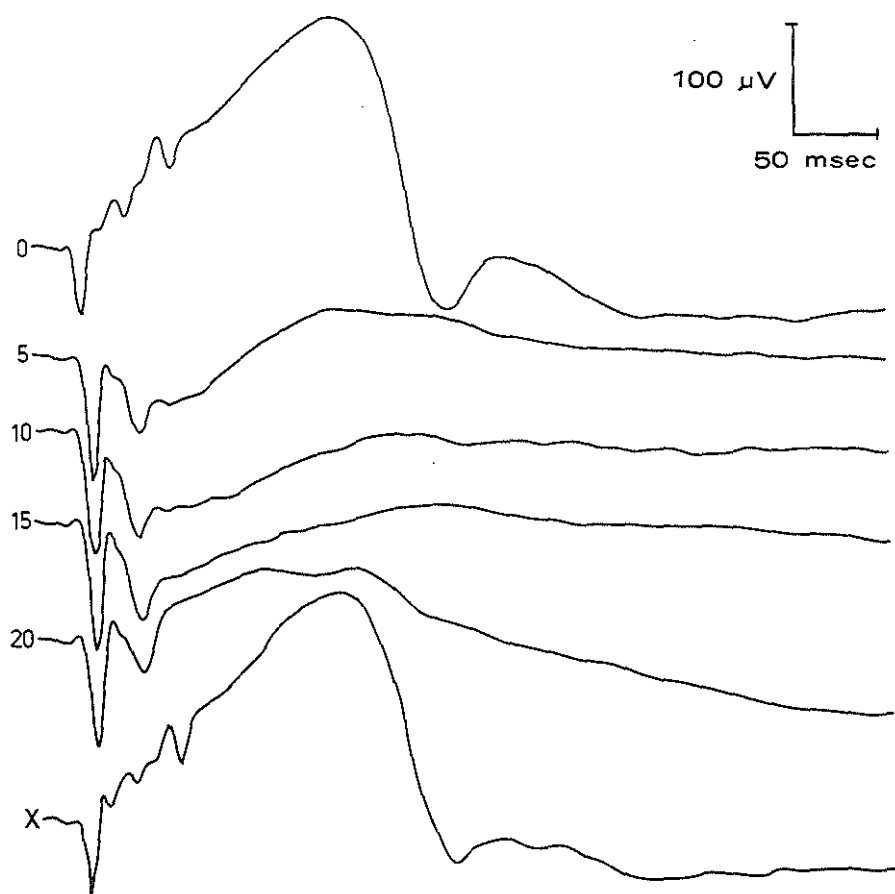


Fig.34. Voor deze en de hierna volgende figuren dient dezelfde verklaring als bij figuur 32 is gegeven.

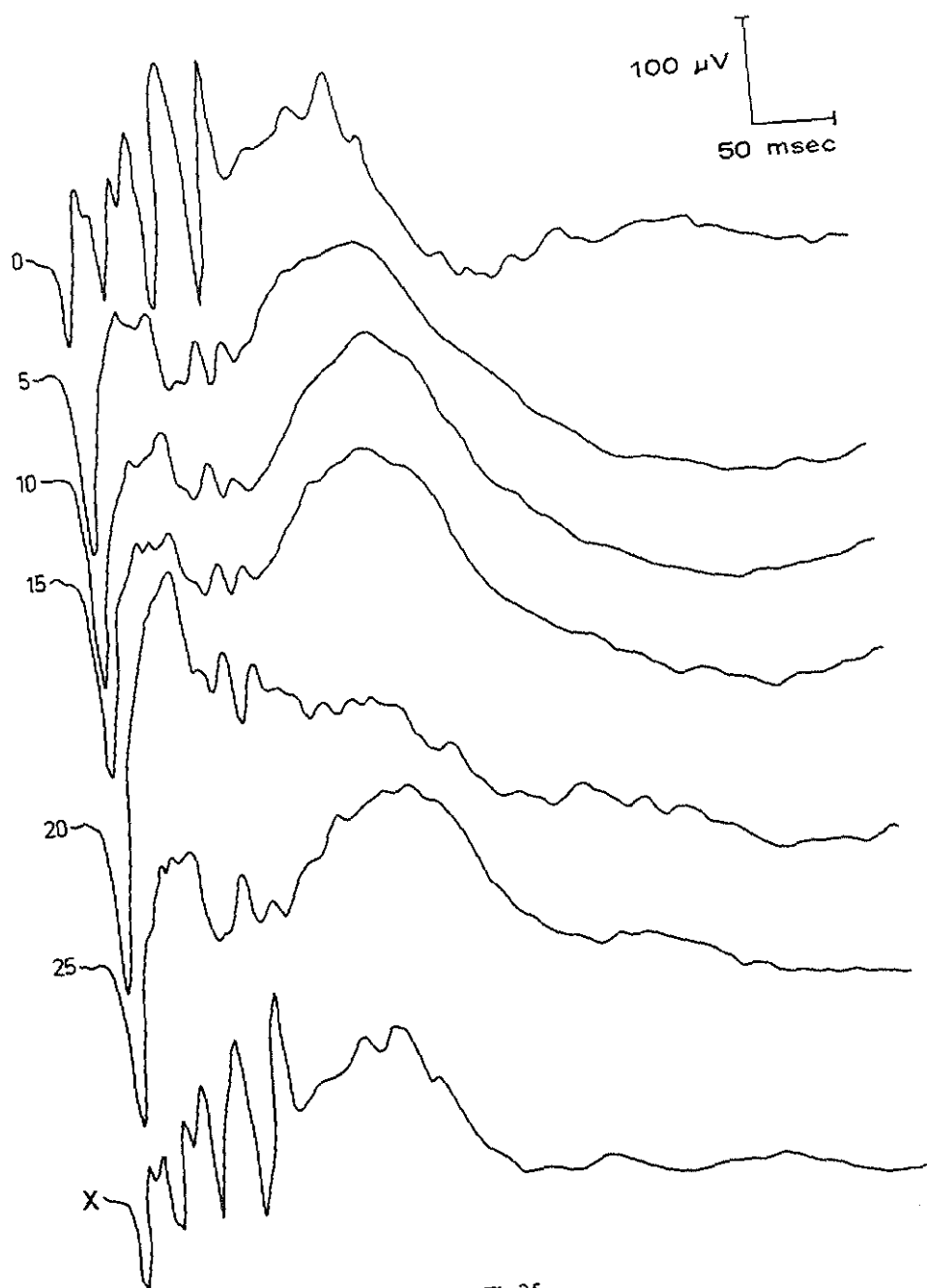


Fig.35.



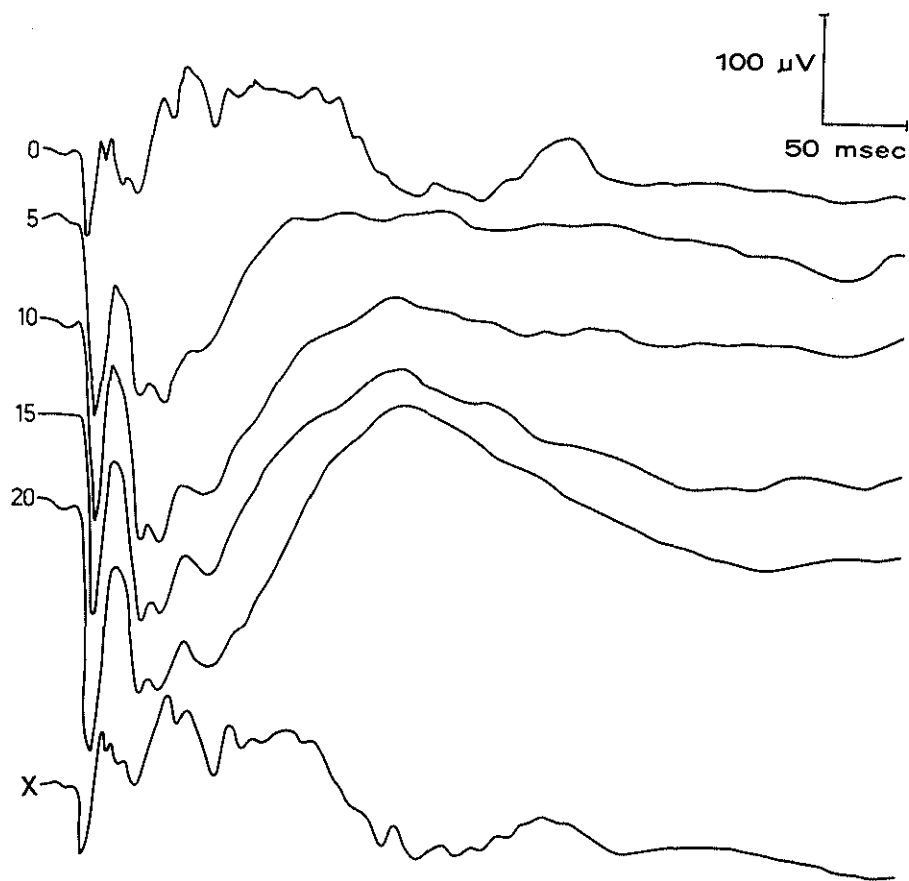


Fig.36.

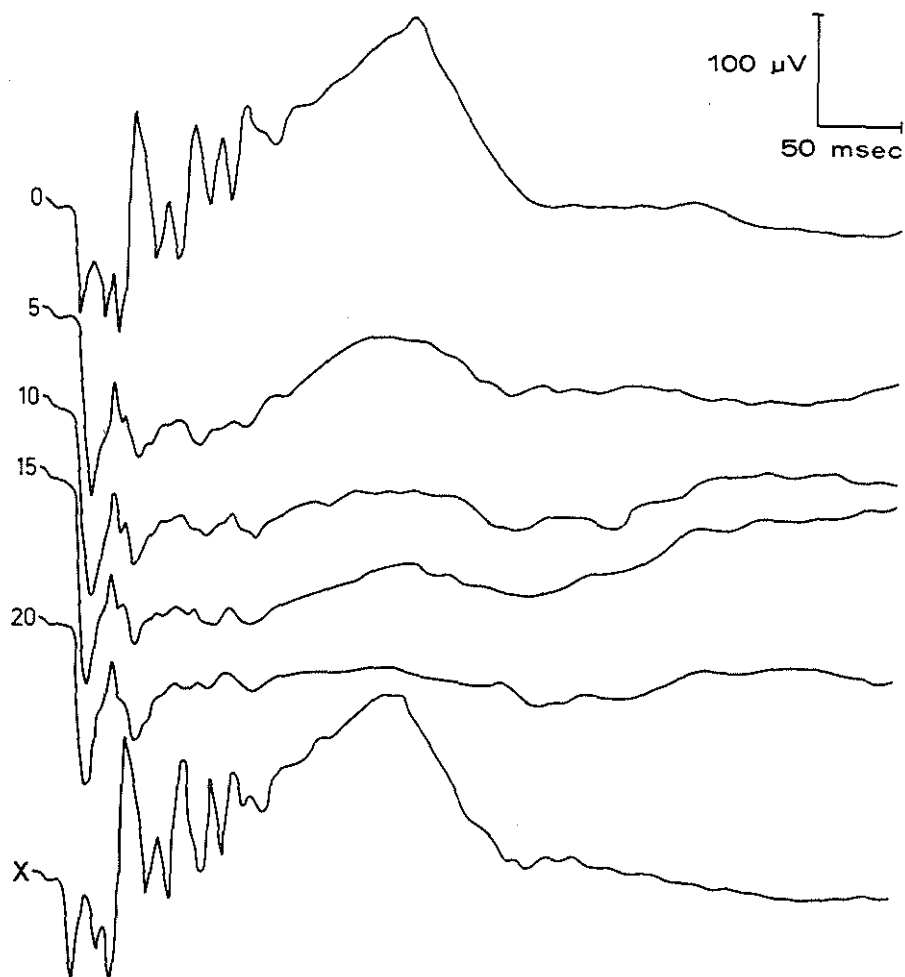


Fig.37.

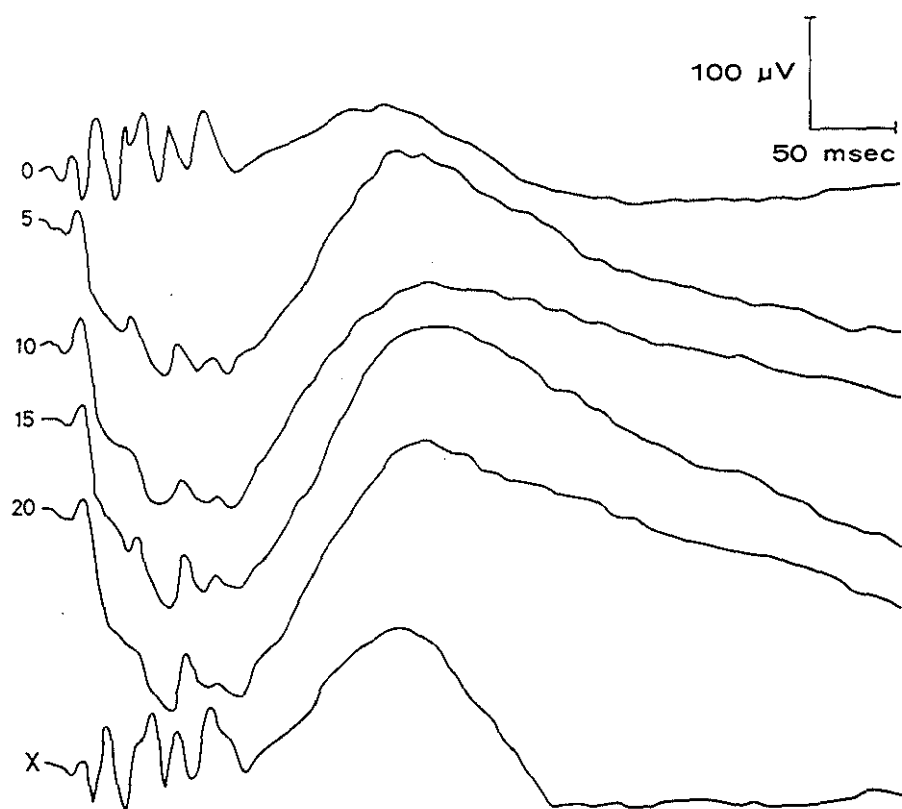


Fig.38.

Allereerst tonen deze figuren zeer duidelijk dat de corticale responsie niet uit een eenvoudig patroon bestaat, maar is opgebouwd uit een aantal, van oppervlakte positief-naar-negatief variërende, potentiaal fluctuaties, deels gesuperponeerd op een veel langzamere oppervlakte-negatieve golf. Verder blijkt dat de latente tijden van deze toppen, alsmede het aantal ervan bij de verschillende dieren uiteenloopt. Wel is duidelijk dat de curven zonder Fluothane toediening per dier goed reproduceerbaar zijn, zoals moge blijken bij vergelijking van de curven "O" en "X" van iedere serie, per dier.

Het toedienen van Fluothane geeft duidelijk waarneembare veranderingen. Dit geldt zowel voor het spontane electro-encephalogram (fig.33), als voor de gemiddelde responsies. Het blijkt dat een Fluothane concentratie van 1,3 vol % de curve duidelijk vereenvoudigt. In plaats van de begin pieken uit de curven zonder Fluothane treedt een patroon op waarin een eerste oppervlakte-positieve deflectie domineert en gevolgd wordt door een negatieve golf.

Dit beeld is per dier tamelijk constant, maar bij vergelijking van de dieren onderling, blijkt de latente tijd sterk te verschillen.

Samenvattend menen wij dat de curven duidelijk illustreren dat Fluothane, met doseringen waarbij in het E.R.G. geen duidelijke veranderingen aantoonbaar zijn, de V.E.R. van vorm doet veranderen. Bovendien dat, ondanks onze pogingen deze experimenten onder de meest gestandariseerde omstandigheden te doen verlopen, de door het anaestheticum veroorzaakte veranderingen per dier verschillen.

#### *DE INVLOED VAN TRICHLORAETHYLEEN OP DE V.E.R.*

Bij vier, op de boven beschreven wijze voorbehandelde konijnen werd de invloed van trichlooraethyleen op de V.E.R. nagegaan.

Bij het "wakkere" dier werd een serie van ruim 100 lichtflitsen gegeven, met een frequentie van 1 per seconde, en een gemiddelde responsie bepaald. Hierna werd het anaestheticum gedurende 70 minuten in stijgende dosering toegediend.

Op gezette tijden werden de V.E.R.'s afgeleid. De toegediende concentraties trichlooraethyleen in het ingeademde gas bereikten waarden die twee maal zo hoog waren, als de bij een narcose gebruikelijke. De curven, die uit dit onderzoek verkregen werden, kunnen als volgt worden beschreven en samengevat:

In de bij een narcose gebruikelijke dosering, tot 1,2 vol %, ver-

toonden de V.E.R.'s geen veranderingen t.o.v. de bij het "wakkeren" dier geregistreerde.

Bij het toedienen van zeer hoge concentraties bleef het beeld van de V.E.R. onveranderd gedurende de eerste 75 msec, wel echter verdween de na 150 msec optredende cortex-oppervlak negatieve golf in alle gevallen.

Deze uitkomsten suggereren dat trichlooraethyleen in klinisch-diagnostische omstandigheden het anaestheticum par excellence is. Immers er treden, althans bij het konijn, in de gebruikelijke doseringen nauwelijks tot geen veranderingen van het E.R.G. en de V.E.R. op. Ook als zou blijken dat dit ook voor de mens geldt, dan is de problematiek hiermede niet opgelost. Immers het is niet mogelijk met gebruikmaking van dit anaestheticum als enig narcosemiddel, de te onderzoeken persoon in het vereiste narcose-stadium te brengen c.q. te houden. Van de als adjuvans te geven anaesthetica, zoals barbituraten en lachgas, dienen dan ook de invloeden op E.R.G. en V.E.R. onderzocht te zijn. Dit geldt zowel voor de werking van ieder der anaesthetica op zich, als ook in de te gebruiken combinatie. Een voortgezet onderzoek is dan ook vereist.

## BESPREKING VAN DE RESULTATEN

Uit het voorgaande komt duidelijk naar voren dat er wat gevoeligheid voor Fluothane betreft een verschil bestaat tussen E.R.G. en V.E.R. Immers, bij spontaan ademende dieren geeft een narcose met een gasmengsel, dat 1,3 vol % Fluothane bevat slechts enige vergroting van de amplitude van de b-golf in het E.R.G. Bij kunstmatige ventilatie, gekwantificeerd op geleide van de gegevens verkregen met behulp van de capnograaf, met hetzelfde percentage Fluothane wordt deze amplitude vergroting niet waargenomen. Daarentegen treden bij deze Fluothane concentraties, ondanks de voorzorgen betreffende de ventilatie, wel grote veranderingen in de vorm van de V.E.R. op.

Dit leidt tot een meer algemene problematiek. De inwerking van vele pharmaca op het E.R.G. is in de literatuur beschreven. In de meeste gevallen worden veranderingen die, na injectie van één of andere stof, in het E.R.G. optreden zonder meer toegeschreven aan een directe inwerking van deze stof op het netvlies. Dat dit allerm minst het geval behoeft te zijn en wel degelijk kan berusten op ventilatoire en circulatoire veranderingen door de betreffende stoffen veroorzaakt, blijkt uit onze experimenten met Fluothane, maar nog duidelijker uit die met aether (hoofdstuk II).

Ongetwijfeld berusten deze omissies in de literatuur voor een groot deel op het feit, dat aanpassing van de ventilatie op grond van  $O_2$  en  $CO_2$  concentraties in het bloed bij kleine proefdieren welhaast praktisch onuitvoerbaar is. Het gebruik van een voor dit doel gemodificeerde capnograaf kan hier althans wat betreft het  $CO_2$ -gehalte de oplossing bieden.

De bevindingen bij het E.R.G., doen ons kritisch staan t.o.v. de onderzoeken naar de invloed van pharmaca op het electroencephalogram. Zelfs in grote overzichtsartikelen op dit gebied (Longo, 1962) over de inwerking van pharmaca op het E.E.G., wordt niet gerept van de mogelijkheid dat vele van deze effecten deels het gevolg kunnen zijn van ventilatoire en circulatoire veranderingen. In een door ons recentelijk begonnen onderzoek betreffende de inwerking van Nembutal op de V.E.R. kwam reeds naar voren dat een deel van de veranderingen na injectie van deze stof inderdaad het gevolg is van ademhalings depressie en opgeheven wordt door kunstmatig corrigeren van deze hypoventilatie.

Het onderzoek van Domino, Corssen en Sweet (1963), waarbij

proefpersonen met verschillende anaesthetica, zoals diaethylaether, cyclopropaan, barbituraten e.a. in narcose werden gebracht is moeilijk te interpreteren. De veranderingen die in de V.E.R. gevonden werden kunnen, zonder dat over de ventilatoire en circulatoire omstandigheden gegevens zijn vermeld, niet als het gevolg van een primair aangrijpen van de anaesthetica op het hersenweefsel geïnterpreteerd worden.

De vraag komt nu naar voren in hoeverre de bevindingen, bij met Fluothane genarcotiseerde konijnen verkregen, overgedragen kunnen worden op, onder gelijke condities verkerende, mensen. Het bestuderen van E.R.G. en V.E.R. bij genarcotiseerde zuigelingen is onder bepaalde omstandigheden een belangrijk klinisch diagnostisch onderzoek. Een voorbeeld hiervan geeft Schweitzer (1968). Veelal zal de diagnose dystrophia retinae pigmentosa slechts op deze wijze in een zeer vroeg stadium gesteld kunnen worden. Wanneer men de bevindingen, dat bij een Fluothane concentratie van 1,3 vol % slechts de amplitude van het E.R.G. toeneemt, maar de latente tijden van de toppen gelijkblijven, overdraagt op de mens dan zou men kunnen stellen dat het E.R.G., bij die narcosediepte bij de mens onderzocht, inderdaad een goede representatie geeft van het normaal E.R.G.

Bij de experimenten met konijnen werd bij spotane ademhaling bij 1,3 vol % nooit een verdwijnen van het E.R.G. gezien. Dit overdragend op de mens betekent dat, althans, bij deze narcosediepte, een afwezig zijn van het E.R.G., inderdaad niet een door het anaestheticum veroorzaakt drogbeeld is.

Bij het onderzoek met sinusvormig-gemoduleerd licht bleek dat de A-MF curve van de retina in grote lijn een zelfde verloop vertoonde bij genarcotiseerde – en niet-genarcotiseerde konijnen. Aangezien het zeer waarschijnlijk is (Legein, 1969, Reuter, 1970) dat het verloop van de A-MF curve verkregen met luminanties die voor het menselijk oog in het photopische gebied liggen, het gevolg is van zowel kegeltjes als staafjes prikkeling, mag hieruit worden afgeleid dat, althans bij het konijn, geen selectief inwerken van het anaestheticum op één van de beide groepen receptoren bestaat. Het is natuurlijk zeer de vraag of dit wel op de mens overgedragen mag worden. De retina van het konijn bevat inderdaad twee soorten receptoren (Sjöstrand, 1964): A-MF curven bij verschillende lichtintensiteiten (Reuter, 1970) wijzen op het bestaan van afzonderlijke photopische en scotopische elementen. Ook Brown beschreef reeds in 1936 en 1937 met behulp van gedragsexperimenten verschillende lumino-

siteitscurven bij hoge en lage verlichtingsintensiteiten.

Ook Nuboer (1966) beschreef experimenten die er opwijzen dat een zeker kleurenzien bij het konijn bestaat. Er is echter geen enkele aanwijzing voor trichromatisch kleurenzien bij het konijn. Ook de verdeling van de verschillende netvlies elementen is sterk verschillend: bij het konijn bestaat een grote concentratie kegeltjes in de "visual streak" (Nuboer, persoonlijke mededeling), terwijl bij de mens de kegeltjes zeer sterk in het foveale en para-foveale gebied geconcentreerd zijn.

Wat betreft de V.E.R. geldt voor het konijn, dat grote veranderingen onder invloed van Fluothane narcose optreden. Verder blijken per dier de optredende veranderingen te verschillen. Overgebracht op de mens zou dit betekenen dat van de onder narcose afgeleide V.E.R. slechts gezegd kan worden dat het een bewijs is dat actiepotentialen vanuit de retina de hersenschors bereiken; een uitspraak over het al of niet normaal zijn van de vorm der curve heeft echter geen betekenis. Een moeilijkheid bij het overdragen van bevindingen betreffende de V.E.R. van het konijn naar de mens, ligt in het feit dat wat bij het konijn afgeleid wordt (met de hier gebruikte techniek) afkomstig is van een groot deel van de retina. Immers, de projectie van het netvlies op de visuele-cortex van het konijn ligt, i.t.t. apen en mensen, in zijn geheel op het laterale oppervlak van de hemisfeer (Thompson s.c. 1950, Hughes en Wilson, 1969). Bij afleidingen van het schedeloppervlak van de mens, wordt de V.E.R. voornamelijk verkregen van die hersenschorsgedeelten die actiepotentialen ontvangen van het meest centrale gedeelte van de retina (Van Hof, 1960, Van Hof et al, 1966). Dit is begrijpelijk omdat bij aap en mens juist het centrale gedeelte van het netvlies zich op het buitenoppervlak van de hemisferen projecteert (Whitteridge, 1961), terwijl de perifere projectie aan de mediale zijde van de hemisferen verborgen ligt.

Wij zouden dan ook wat betreft de interpretatie van onze bij konijnen verkregen resultaten met betrekking tot onder Fluothane narcose verricht E.R.G. en V.E.R. onderzoek bij de mens, niet verder willen gaan dan te stellen dat zij een aanwijzing vormen dat E.R.G. onderzoek zeer goed mogelijk is onder Fluothane narcose, maar dat V.E.R. afleidingen van geringe betekenis zijn.

Om met behulp van dierexperimenteel werk de onderzoekstechniek voor de mens beter te benaderen, zal gezocht moeten worden naar een proefdier dat qua bouw en functie van retina en visuele



cortex dat van de mens goed benadert. Het is duidelijk dat slechts apen hiervoor in aanmerking komen. Immers apen hebben een retina die qua bouw goed overeenkomt met die van de mens en zij beschikken eveneens over trichromatisch kleurencien (DeValois, 1961).

Bovendien komt de bouw van de optische schors van de aap goed overeen met die van de mens (Whitteridge l.c.).

## SAMENVATTING

Een methode is uitgewerkt voor het beademen van "gecurariseerde" konijnen met behulp van de "Amsterdam Infant Ventilator" onder controle van het CO<sub>2</sub>-gehalte in de uitademingslucht. Het analyseren van het CO<sub>2</sub>-gehalte tijdens de expiratie blijkt tevens een bruikbare methode om, tijdens gestandariseerde ventilatie, circulatoire veranderingen te signaleren.

Verder wordt beschreven op welke wijze de gegeven hoeveelheden gasvormige anaesthetica gekwantificeerd kunnen worden. Het onderzoek richt zich op de invloed van trichlooraethyleen, diaethylaether en voornamelijk van Fluothane op het electroretinogram en responsies van de visuele cortex van het konijn.

Het electroretinogram blijkt bij spontaan ademende dieren onder invloed van 1,3 vol % Fluothane een vergroting van de b-golf te vertonen. Bij beademde konijnen is deze amplitude vergroting afwezig. In beide groepen zijn onder deze omstandigheden geen veranderingen van de latente tijden van a- en b-golf geregistreerd.

Trichlooraethyleen toediening veroorzaakt, behalve een amplitude vergroting van de b-golf bij hoge concentraties, geen veranderingen in het electroretinogram bij beademde konijnen.

Diaethylaether geeft geen veranderingen in het electroretinogram, indien de ventilatie normaal wordt gehouden. Bij hypoventilatie wordt een duidelijke daling van de amplitude van de b-golf waargenomen.

De corticale responsies op lichtflitsen blijken, ondanks een adequate beademing met een Fluothane concentratie van 1,3 vol % in de inademingslucht, sterk te veranderen. Zowel wat betreft de ampli-

tudines, de vorm (d.w.z. aantal toppen) als de latente tijden. Deze veranderingen zijn bij dezelfde Fluothane concentraties bij de verschillende dieren sterk wisselend.

Trichlooraethyleen geeft bij concentraties tot 1,2 vol % geen veranderde beelden van de corticale responsies bij beademde konijnen. Bij hogere concentraties verdwijnt de langzame, cortex-oppervlakte negatieve golf.

De bovenstaande resultaten houden voor het oogheeskundig electrofysiologisch onderzoek bij genarcotiseerde kinderen de suggestie in, dat Fluothane een bruikbaar anaestheticum is om de elektrische responsies van het netvlies te bestuderen.

De corticale responsies echter, zijn dermate aan veranderingen onderhevig, dat de gevonden beelden slechts kunnen aangeven dat impulsen uit de retina de hersenschors bereiken. Gezien het wisselend karakter van deze veranderingen kan men geen antwoord verwachten op de vraag of een onder deze omstandigheden opgewekte corticale responsie "normaal" dan wel "abnormaal" is.

Argumenten zijn gegeven over de wenselijkheid een en ander na der te verifiëren in een soortgelijk onderzoek bij de aap.

## SUMMARY

A method is described for adequate ventilation of "curarized" rabbits. Use is made of the so-called "Amsterdam Infant Ventilator" (Keuskamp, 1963).  $\text{CO}_2$  in the expiratory air is controlled by an infrared  $\text{CO}_2$  analyzer. Analysis of expiratory  $\text{CO}_2$  is found to be an useful method for monitoring circulation.

A description is given of the system for quantitative application of volatile anesthetics. The effect of halothane on electroretinogram and visual evoked responses in the rabbit is studied. Some pilot experiments with trichlorethylene and diethyl ether are described.

The electroretinogram of spontaneously breathing rabbits during application of 1,3 vol % halothane shows some enlargement of the b-wave amplitude. This enlargement is absent in artificially ventilated rabbits. Under both conditions no changes of the latencies of the a- and b-wave are found. Trichlorethylene also, except for some increase of the b-wave amplitude at high doses, does not alter the electroretinogram in artificially ventilated animals. No changes of the electroretinogram are found during ether anesthesia, as long as the ventilation is kept sufficient. The b-wave amplitude diminishes during hypoventilation.

In spite of adequate artificial ventilation, 1,3 vol % halothane strongly effects the cortical evoked responses to light flashes. The shape of the response, i.e. the number of waves present, latencies and amplitudes change considerably. The effect of the same amount of halothane varies strongly between different animals.

Trichlorethylene up till a concentration of 1,2 vol% does not alter the response. At higher doses the slow surface-negative wave disappears.

As far as clinical electroretinografic studies in anesthetized human subjects are concerned, the present results suggest that a reliable investigation of the electroretinogram is possible under halothane anesthesia. However, cortical responses to light flashes are extremely sensitive to anesthesia. Since the effect of anesthesia varies in different animals, clinical studies of cortical response in anesthetized subjects are presumably of very limited value. It is argued that the validity of these assumptions can be tested in similar experiments on monkeys.

## LITERATUUR

- ALPERN,M., FARIS,J., ESKILDSSEN,P., GARNETT,P. (1955)  
Effect of hyperventilation on the human electroretinogram.  
Science, 121, 101.
- BARTLEY,S.H., BISHOP,G.H. (1933)  
The cortical response to stimulation of the optic nerve in the rabbit.  
Am. J. Physiol. 103, 159.
- BIOLOGY DATA BOOK.  
Federation of American Societies for Experimental Biology.  
Washington, D.C. 1964.
- BROWN,R.H. (1936)  
The dim visibility curve of the rabbit.  
J. Gen. Psychol. 14, 62.
- BROWN,R.H. (1937)  
The bright visibility curve of the rabbit.  
J. Gen. Psychol. 17, 323.
- BURTON,G.W. (1969)  
Measurement of inspired and expired oxygen and carbon dioxide.  
Brit. J. Anaesth. 41, 723.
- CIGANEK,L. (1961)  
The E.E.G. response (evoked potential) to light stimulus in man.  
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 13, 165.
- COMROE,J.H.Jr., FORSTER,R.E., DUBOIS,A.B., BRISCOE,W.A., CARLSEN,E. (1956)  
In: The Lung.  
The year book publishers Inc. Chicago.
- DANIS,P. (1959)  
In: Contribution à l'étude électrophysiologique de la rétine.  
Imprimerie Med et Sci. Bruxelles.

- DEVALOIS,R.L., JONES,A.E. (1961)  
Single-Cell Analysis of the Organization of the Primate Color-Vision System.  
In: The Visual System: neurophysiology and psychophysics.  
Edit.: R.Jung and H.Kornhuber. Springer Verlag 1961 Berlin.
- DIGBY LEIGH,M., JONES,J.C., MOTLEY,H.L. (1961)  
The expired carbondioxide as a continuous guide of the pulmonary and circulatory systems during anaesthesia and surgery.  
J. Thorac. and Cardiovasc. Surg. 41, 597.
- DOMINO,E.F., CORSEN,G., SWEET,R.B. (1963)  
Effects of various anesthetics on the visually evoked response in man.  
Curr. Res. Anesth. 42, 735.
- FELDMAN,S., WAGMAN,I.H. (1963)  
The effect of Pentobarbital on evoked potentials in brain of Macaca Mulatta.  
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 15, 747.
- GRANIT,R. (1932)  
Isolation of components in the retinal action potential of the decerebrate dark-adapted cat.  
J. Physiol. 76, 1.
- GUEDEL,A.E. (1937)  
In: Inhalation Anesthesia: a Fundamental Guide.  
Macmillan, New-York, 1st ed.
- HANDBOOK OF RESPIRATION  
W.B. Saunders Company, Philadelphia and London 1958.
- HENKES,H.E. (1951)  
Use of electroretinography, in measuring the effects of vasodilatation.  
Angiology, 2, 125.
- HOF,M.W. van (1960)  
Open-eye and closed-eye occipitocortical response to photic stimulation of the retina.  
Acta Physiol. Pharmacol. Neerlandica, 9, 443.
- HOF,M.W. van, HOF-van DUIN,J. van, RIETVELD,W.J. (1966)  
Enhancement of occipito-cortical response to light flashes in man during attention.  
Vision Res. 6, 109.
- HOF,M.W. van (1967)  
The influence of different anesthetics on the cortical-evoked potentials to light flashes in the rabbit.  
Psychiat. Neurol. Neurochir. 70, 459.
- HUGHES,A., WILSON,M.E. (1969)  
Callosal termination along the boundary between visual areas I and II in the rabbit.  
Brain Research, 12, 19.

- JACOBSON,J., LINCOLN,M. (1954)  
Effect of vasodilator drugs and stellate ganglion block upon the E.R.G.  
A.M.A. Arch. Ophthal. 52, 917.
- KEUSKAMP,D.H.G. (1963)  
Automatic ventilation in paediatric anaesthesia using a modified Ayre's T-piece with negative pressure during expiratory phase.  
Anaesthesia 18, 46.
- LEGEIN,P.J.J.M.M. (1969)  
De postnatale ontwikkeling van het electroretinogram bij de cavia en het konijn.  
Proefschrift, Rotterdam.
- LONGO,V.G. (1962)  
Rabbit brain research. Volume II. Electroencephalographic atlas for pharmacological research.  
Elsevier Publishing Company, Amsterdam, New-York.
- MASUDA,Y. (1963)  
Effect of general anesthetics on rabbits E.R.G.  
Acta Ophthal. Jap. 67, 245.
- NUBOER,J.F.W. (1966)  
Color vision in a rabbit.  
Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 13, 484.
- NUNN,J.F. (1969)  
Applied Respiratory Physiology (with special references to anaesthesia).  
Butterworths, London, 1969.
- PEARLMAN,A.L., GOLDRING,S., O'LEARY,J.L. (1960)  
Visually evoked slow negativity in rabbit.  
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 103, 600.
- PEARLMAN,A.L. (1963)  
Evoked potentials of rabbit visual cortex: relationship between a slow negative potential and excitability cycle.  
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 15, 426.
- RAVENTOS,J. (1956)  
The action of Fluothane- a new volatile anaesthetic.  
Brit. J. Pharmacol. 11, 394.
- REUTER,J.H. (1970)  
Een onderzoek naar de gevolgen van lichtonthouding op het netvlies van het konijn.  
Proefschrift, Rotterdam.
- ROBSON,J.G. (1969)  
Measurement of depth of anaesthesia.  
Brit. J. Anaesth. 41, 785.



- SCHUBERT,G., BORNSCHEIN,H. (1951)  
Electroretinogramm und Helligkeitswahrnehmung bei Hypoxie.  
Wien. Ztschr. Nervenhe. 4, 393.
- SCHWEITZER,N.M.J. (1968)  
De klinische betekenis van het elektroretinografisch onderzoek.  
Ned. T. Geneesk. 112, 403.
- SJÖSTRAND,F.S., NILSSON,S.E. (1964)  
In: The rabbit in eye research.  
Edit.: J.H. Prince. Charles C. Thomas. Springfield-Illinois.
- SMALHOUT,B. (1967)  
Capnografie.  
Proefschrift, Utrecht.
- SVERAK,J. (1959)  
In: l' Electro-retinographie.  
Edit.: G.E. Jayle, R.L. Boyer, J.B. Saracco. Masson & Cie. Paris. 1965.
- THOMPSON,J.M., WOOLSEY,C.N., TALBOT,S.A. (1950)  
Visual areas I and II of cerebral cortex of rabbit.  
Journ. of Neurophysiol. 13, 277.
- WHITTERIDGE,D., DANIEL,P.M. (1961)  
The Representation of the Visual Cortex on the Calcarina Cortex.  
In: The Visual System: neurophysiology and psychophysics.  
Edit.: R. Jung and H. Kornhuber. Springer-Verlag 1961. Berlin.
- YONEMURA,D., KAWASAKI,K., TSUCHIDA,Y. (1966)  
Differential vulnerability of the E.R.G. components to Pentobarbital.  
Proceedings of the 4th ISCERG Symposium.  
(J.J.O. Vol. 10. Supplement, Tokyo, 1966).



## CURRICULUM VITAE

op verzoek van de Medische Faculteit

De schrijver van dit proefschrift studeerde te Amsterdam aan de Gemeente Universiteit, alwaar hij in 1955 zijn artsenbul in ontvangst kon nemen. Tijdens zijn hierop volgende militaire dienst, werd hij gedetacheerd in het Burger Ziekenhuis te Amsterdam voor opleiding tot "militair anaesthesist" onder leiding van M. Mauve, terwijl hij in augustus 1956 overging naar het Militair Hospitaal te Utrecht afd. chirurgie.

Na zijn militaire diensttijd werd hij assistent op de afdeling Interne Geneeskunde onder Prof. Dr. J. Mulder van het Academisch Ziekenhuis Leiden. Van juli 1957 tot april 1958 was hij werkzaam op de afdeling Beademing en Pathophysiologie van het Zuiderziekenhuis te Rotterdam (hoofd Dr. G.J. van Weerden); van april 1958 tot juli 1960 assistent afdeling Anaesthesiologie in het Academisch Ziekenhuis Leiden (hoofd Dr. L.A. Boéré).

In juni 1960 volgde inschrijving in het Specialisten Register voor Anaesthesiologie. Van september 1960 tot januari 1962 was de schrijver werkzaam in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam op de afdeling Anaesthesiologie. In januari 1962 volgde benoeming tot hoofd van een afdeling in het Dijkzigtziekenhuis te Rotterdam. Vanaf oktober 1967 is hij verbonden aan de Medische Faculteit Rotterdam als wetenschappelijk hoofdmedewerker, sedert 1 september 1969 als lector in de Anaesthesiologie.

